

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“USO DA MODELAGEM MOLECULAR NA SOLUÇÃO DE
PROBLEMAS EM QUÍMICA”**

Lucas Sousa Madureira*

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de
DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de
concentração: FÍSICO-QUÍMICA

Orientador: Julio Zukerman Schpector

*** bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2014**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

M183mm Madureira, Lucas Sousa.
 Uso da modelagem molecular na solução de problemas
em química / Lucas Sousa Madureira. -- São Carlos :
UFSCar, 2014.
 97 f.

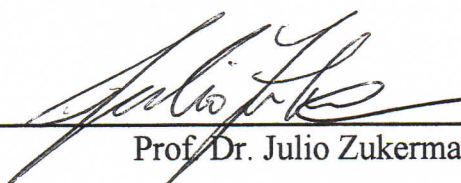
 Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,
2014.


 1. Físico-química. 2. Modelagem molecular. 3.
Sulfonamidas. 4. Sulfonilação. 5. *Click chemistry*. 6. Anéis
médios. I. Título.

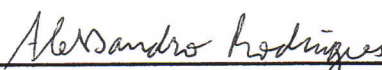
CDD: 541.3 (20^a)

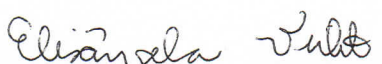
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

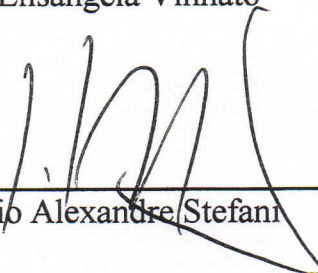
*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de Doutorado do candidato **Lucas Sousa Madureira**, realizada em 29 de agosto de 2014:*


Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector


Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira


Prof. Dr. Alessandro Rodrigues


Profa. Dra. Elisângela Vinhato


Prof. Dr. Helio Alexandre Stefani

Aos meus sobrinhos,
Mariana e Matheus, pelo amor e alegria
que sempre me proporcionam.

Agradecimentos

A Deus pelas bênçãos em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Galdino e Clemência, pelo amor, carinho e apoio que me ajudam a transpor todos os limites que me são impostos.

Ao meu irmão Maurício e minha cunhada Elisângela pela amizade.

A minha esposa Mayara de Freitas pelo incondicional companheirismo.

Aos meus outros familiares pelo acolhimento constante.

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector e à Profa. Dra. Ignez Caracelli pela orientação e amizade.

Aos Prof. Dr. Edward R.T. Tiekink, Prof. Dr. Helio A. Stefani e a Profa. Dra. Lucia M. X. Lopes pela sugestão, incentivo e contribuição no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os meus amigos e amigas, dos quais não vou citar os nomes para não cometer injustiças, que sempre me ajudam em quaisquer situações de minha vida.

Às secretárias do PPG-Química da UFSCar.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

– **Notas e Abreviaturas:**

- $\Delta G^\circ(298,15 \text{ K})$: diferença de energia Livre de Gibbs padrão a 298,15 K entre estruturas de mínimos de energia.
- ΔE_{ZPE} : diferença da energia esperada do Hamiltoniano com a aproximação de Born Oppenheimer e com a correção da energia do ponto zero (correção vibracional) entre estruturas de mínimos de energia.
- ΔE : diferença da energia esperada do Hamiltoniano com a aproximação de Born Oppenheimer entre estruturas de mínimos de energia.
- $\Delta^\#G(298,15 \text{ K})$: energia Livre de Gibbs de Ativação a 298,15 K.
- $\Delta^\#E_{ZPE}$: diferença da energia esperada do Hamiltoniano com a aproximação de Born Oppenheimer e com a correção da energia do ponto zero (correção vibracional) entre uma estrutura de mínimo de energia e um complexo ativado.
- $\Delta^\#E$: diferença da energia esperada do Hamiltoniano com a aproximação de Born Oppenheimer entre uma estrutura de mínimo de energia e um complexo ativado.
- $\Delta^\#G_{eff}$: energia Livre de Gibbs de Ativação Efetiva a 298,15 K.
- ΔK : diferença da energia Estérica de Troca entre estruturas de mínimos de energia de acordo com o modelo NBO.
- A solução da energia Livre de Gibbs de Ativação Efetiva ($\Delta^\#G_{eff}$) segue os passos:

✓ Calculam-se as constantes de velocidades de cada complexo ativado pela equação de Eyring para um processo unimolecular:

$$k_{TS1} = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta^\#G_{TS1}}{RT}} \quad k_{TS2} = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta^\#G_{TS2}}{RT}}$$

✓ Essas constantes são englobadas em uma constante efetiva, k_{eff} :

$$k_{eff} = k_{TS1} + k_{TS2}$$

✓ E com a equação de Eyring rearranjada, extrai-se a energia livre de ativação efetiva ($\Delta^\#G_{eff}$):

$$\Delta^\#G_{eff} = -RT \ln \left(\frac{k_{eff} h}{k_B T} \right)$$

Lista de Tabelas

Tabela 5.1. Parâmetros geométricos e energias das interações intramoleculares nos complexos ativados das sulfonilações	40
Tabela 5.2. Análises QTAIM e NBO nas estruturas finais das coordenadas de reação	41
Tabela 5.3. Energia Relativa (kcal.mol^{-1}) dos reagentes e produtos da cicloadição	43
Tabela 5.4. Análise NBO das energias de Troca Estérica entre os substituintes dos anéis triazol	45
Tabela 5.5 Parâmetros geométricos e energias das interações intramoleculares nos triazóis	45
Tabela 5.6. Energia Relativa (kcal.mol^{-1}) das conformações otimizadas de 7- e 9-ciclo	53
Tabela 5.7. Energias Estéricas (kcal.mol^{-1}) nas conformações otimizadas 7- e 9-ciclo	53
Tabela 5.8. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) para os confôrmeros rotacionais das sulfonamidas	62
Tabela 5.9. Parâmetros geométricos e energias das interações nos rotâmeros	63
Tabela 5.10. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) e ângulos diedros ($^{\circ}$) dos estados de transição e mínimos de energia para a rotação das sulfonamidas	67
Tabela 5.11. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) para os confôrmeros rotacionais das sulfonamidas obtidas no CSD ⁷²	70
Tabela 5.12. Parâmetros geométricos e energias das interações de 3S e 4S	72
Tabela 5.13. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) e ângulos diedros ($^{\circ}$) dos complexos ativados para a rotação sobre as ligações S-N de 3S e 4S	73
Tabela 5.14. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) entre Z-isômero e E-isômero	75
Tabela 5.15. Energia de estabilização (kcal.mol^{-1}) das interações hiperconjugativas nas sulfonamidas ^{a,b}	76
Tabela 5.16. Análise Populacional Natural (NPA) nas sulfonamidas ^a	77
Tabela 5.17. Ordens de ligação nas sulfonamidas pelo método de Wiberg ^a	77
Tabela 5.18. Energias de Troca Estérica relativas entre os <i>lone pairs</i> do oxigênio e nitrogênio	83

Lista de Figuras

Figura 1.1. Sulfonilação de um álcool.	2
Figura 1.2. Estruturas de ressonância do íon sulfonato.	2
Figura 1.3. Retenção de configuração na formação do éster sulfonato.	2
Figura 1.4. Substituição nucleofílica de um álcool via: (a) éster sulfonato; (b) haleto de alquila.	3
Figura 1.5. Regiosseletividade na sulfonilação.	4
Figura 1.6. (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol.	4
Figura 1.7. Cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino sem catálise de Cu(I).	6
Figura 1.8. Cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino catalisada com Cu(I) - CuAAC.	6
Figura 1.9. Cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos catalisada por complexos de Ru (II).	7
Figura 1.10. Cicloadição entre azida orgânica e iodo-alcino catalisada por Cu[I]	7
Figura 1.11. Parâmetros de Cremer e Pople (Q, θ , ϕ) de ciclos de 6 membros em um quadrante de uma esfera, indicando a posição referente a cada conformação.	9
Figura 1.12. Ciclopropano e o modelo de Coulson-Moffit ³⁵ de ligações curvas (<i>bent bonds</i>).	10
Figura 1.13. Perfil energético para interconversão entre as conformações do ciclohexano.	10
Figura 1.14. Estudos de RMN no composto 6-(5H)-fenantridinona ⁵¹ com os espectros: a - referência; b - NOE em que H ₅ foi irradiado.	11
Figura 1.15. Compostos extraídos da planta <i>H. reniformis</i> : (a) anel de 7 membros 6-(2-hidroxiprop-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) cicloheptanona; (b) anel de 9 membros: 5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil)oxonano-2,6-diona.	12
Figura 1.16. Estrutura do grupo funcional sulfonamida.	12
Figura 1.17. (a) espécies que contribuem nas estruturas de amidas e análogos; (b) Interação $n_N \longrightarrow \pi_{C=X}^*$ associada a essa delocalização eletrônica	15
Figura 1.18. Ausência de coplanaridade entre os orbitais que impossibilita a delocalização $n_N \longrightarrow \pi_{S=O}^*$ nas sulfonamidas.	15
Figura 1.19. Interação $n_N \longrightarrow d_S$ em sulfonamidas.	16
Figura 1.20. Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$ em sulfonamidas.	16

Figura 1.21. Interação $n_O \longrightarrow \sigma_{S-N}^*$ em sulfonamidas.	17
Figura 1.22. Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ em complexos ativados da rotação em sulfonamidas.	18
Figura 1.23. Sobreposição entre as densidades eletrônicas do oxigênio e nitrogênio em complexos ativados de sulfonamidas indicando a presença de impedimento estérico.	19
Figura 1.24. Sulfonamidas estudadas: (a) 1-[(4-metilbenzo)sulfonil]indol-3-carbaldeído; (b) 3-etenil-1-[(4-metilbenzo)sulfonil]indol.	20
Figura 1.25. Estrutura genérica de um 1-(arilsulfonil)indol utilizada na busca do CSD. ⁷⁷	20
Figura 5.1. Mecanismo tradicional da sulfonalição de um álcool.	37
Figura 5.2. Sulfeno formado em mesilações com bases mais fortes que a piridina.	37
Figura 5.3. Mecanismo proposto para mesilação utilizando base relativamente forte com a presença de um sulfeno intermediário	38
Figura 5.4. Complexos ativados das reações de sulfonilação do composto 1-OH otimizados com o nível de teoria HF/STO-3G**.	39
Figura 5.5. Estruturas das IRC: (a) Tosilação – após 426 passos, S...Cl =3,24 Å; (b) Mesilação – após 352 passos, S...Cl =5,02 Å.	42
Figura 5.6. Cicloadição escolhida para estudos das estabilidades dos possíveis produtos: (a) 4-triazol; (b) 5-triazol.	43
Figura 5.7. Reagentes e produtos da cicloadição otimizados em nível de teoria B3LYP/STO-3G**: (a) benzilazida; (b) [(butiltelanil)etnil]benzeno; (c) 5-triazol; (d) 4-triazol.	44
Figura 5.8. Interação C-H...Te racionalizada no modelo NBO pela transferência de carga $n_{Te} \longrightarrow \sigma_{C-H}^*$. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.	46
Figura 5.9. Principais interações estabilizadoras nas estruturas de: (a) 5-triazol; (b) 4-triazol.	47
Figura 5.10. Estruturas genéricas utilizadas na pesquisa no CSD ⁷⁷ : (a) 7 membros; (b) 9 membros.	48
Figura 5.11. Estruturas encontradas no CSD para ciclo de 7 membros: (a) cadeira (C); (b) barco (B).	49
Figura 5.12. Estruturas encontradas no CSD para ciclo de 9 membros: (a)	49

cadeira-cadeira torcida (TCC); (b) barco-barco (BB).	
Figura 5.13. Numeração utilizada e estruturas otimizadas para o composto 7-ciclo com nível de teoria B3LYP/STO-3G**.	50
Figura 5.14. Numeração utilizada e estruturas otimizadas para o composto 9-ciclo com nível de teoria B3LYP/STO-3G**.	51
Figura 5.15. Interações NOE entre hidrogênios em 7-ciclo .	52
Figura 5.16. Conformação cadeira torcida (TC) em 74 .	54
Figura 5.17. Tensões Estéricas entre os hidrogênios pseudoaxiais de 7-ciclo : (a) H1, H7 e H9 α ; (b) H6 β , H8 β e CH ₃ (14). Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.	55
Figura 5.18. Direção da ligação π da carbonila (C5=O) relacionada com a blindagem do hidrogênio endocíclico H8 β em 74 . Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.	56
Figura 5.19. Conformação e configuração relativa do 2S,3S,6R-6-(2-hidroxi-prop-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) cicloheptanona (nomenclatura IUPAC) elucidada com o auxílio da Modelagem Molecular.	56
Figura 5.20. Interações NOE entre hidrogênios em 9-ciclo .	57
Figura 5.21. Conformação cadeira-cadeira torcida (TCC) em 91 .	57
Figura 5.22. Tensões Estéricas entre os hidrogênios pseudoaxiais de 9-ciclo : (a) H8 β , H10 e CH ₃ (13). Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.	58
Figura 5.23. Direção da ligação π da carbonila (C9=O) relacionada com a desblindagem dos hidrogênios H1 α e H7 em 91 . Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.	59
Figura 5.24. Direção da ligação π do acil (O=C3-O-) e da carbonila (C4=O) relacionada com a blindagem dos hidrogênios metílicos da metila 12 [CH ₃ (12)] em 91 . Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.	59
Figura 5.25. Conformação e configuração relativa do (5S,8R)-5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil) oxonano-2,6-diona (nomenclatura IUPAC) elucidada com o auxílio da Modelagem Molecular.	60
Figura 5.26. Conformações otimizadas de 1S : (a) 1S(1) ; (b) 1S(2) em nível de cálculo B3LYP/STO-3G**.	64
Figura 5.27. Conformações otimizadas de 2S : (a) 2S(1) ; (b) 2S(2) em nível de cálculo B3LYP/STO-3G**.	64
Figura 5.28. Superposição dos confôrmeros rotacionais de 1S demonstrando a	65

relação especular entre suas estruturas: **(a) 1S(1)** (vermelho) e **1S(2)** (azul); **(b) 1S(1)** (vermelho) e **1S(2) invertida** (azul) pela rotação de 180° em sua ligação S-N.

Figura 5.29. Ligações de hidrogênio C-H...O nas conformações: **(a) 1S1**; **(b) 1S(2)**; **(c) 2S(1)**; **(d)2S(2)**. 66

Figura 5.30. Complexos ativados de **1S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (\angle C-S-N-C) rotacionado: **(a) 1TS(1)** **(b) 1TS(2)** 68

Figura 5.31. Complexos ativados de **2S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (\angle C-S-N-C) rotacionado: **(a) 2TS(1)**; **(b) 2TS(2)**. 68

Figura 5.32. IRC da rotação sobre a ligação S-N em **1S** via: **(a) 1TS(1) - 897 passos**; **(b) 1TS(2) - 992 passos** . 69

Figura 5.33. IRC da rotação sobre a ligação S-N em **2S** via: **(a) 2TS(1) - 1090 passos**; **(b) 2TS(2) - 1196 passos** . 69

Figura 5.34. Confôrmeros rotacionais otimizados de **3S**: **(a) 3S(1)**; **(b) 3S(2)** com nível de cálculo B3LYP/STO-3G**. Detalhes das ligações de hidrogênio C-H...O nas sulfonilas e carbonila. 70

Figura 5.35. Confôrmeros rotacionais otimizados de **4S**: **(a) 4S(1)**; **(b) 4S(2)** com o nível de cálculo B3LYP/STO-3G**. Detalhes das ligações de hidrogênio C-H...O nas sulfonilas e C-H... π nos anéis indol e fenila. 71

Figura 5.36. Complexos ativados de **3S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (\angle C-S-N-C) rotacionado: **(a) 3TS(1)**; **(b) 3TS(2)**. 73

Figura 5.37. Complexos ativados de **4S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (\angle C-S-N-C) rotacionado: **(a) 4TS(1)**; **(b) 4TS(2)**. 74

Figura 5.38. Diastereoisômeros da sulfonamida etil 2-metil-4-(1-((4-metilfenil) sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-nafitil)but-2-enoato: **(a) E-isômero**; **(b) Z-isômero**. 75
Detalhes das ligacoes de hidrogênio C-H...O dos O-acil.

Figura 5.39. Transferência de carga em **1S**: **(a) Interação** $n_N \longrightarrow \sigma^*_{S-O}$; **(b) estruturas relacionadas com essa hiperconjugação**. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 78

- Figura 5.40. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_{\text{O}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 79
- Figura 5.41. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_{\text{O}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-N}}^*$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 80
- Figura 5.42. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_{\text{N}} \longrightarrow d_{\text{S}}$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 81
- Figura 5.43. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_{\text{N}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-C}}$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 82
- Figura 5.44. Transferência de carga em **1TS(1)**: **(a)** Interação $n_{\text{N}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-O}}$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u. 83
- Figura 5.45. Tensões Estéricas entre os *lone pairs* do oxigênio e do nitrogênio em **1TS(1)**. Superfície de isodensidade de 0,01a.u. 84

Resumo

USO DA MODELAGEM MOLECULAR NA SOLUÇÃO DE PROBLEMAS EM QUÍMICA

As pesquisas aqui apresentadas mostram o uso da modelagem molecular acoplada a dados espectroscópicos em quatro problemas diferentes de química orgânica. No primeiro estudo abordou-se a sulfonilação da hidroxila primária do composto (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol. Os resultados mostram que a ocorrência da reação depende da estabilidade de interações secundárias S...Cl e de ligações de hidrogênio C-H...Cl ao longo do caminho reacional. O segundo sistema investigado foi a cicloadição entre a benzil azida e (organotelanil)alcinos. Essa reação possui elevada “*driving force*” na direção dos produtos e gera seletiva e rapidamente o triazol com o substituinte *n*-butiltelureto ligado na posição 5, o qual é estabilizado por interações C-H...Te. De modo que essa cicloadição ajusta-se aos requisitos da proposta *Click Chemistry*. No terceiro trabalho, as conformações e configurações relativas de anéis de 7 e 9 membros foram elucidadas avaliando tensões estéricas. O anel de 7 membros apresenta a conformação cadeira torcida (TC) e configuração relativa S,R,S para C1, C7 e C10. Já o de 9 membros possui conformação cadeira-cadeira torcida (TCC) e configuração relativa R, S para C7 e C10. O quarto problema abordado foi a otimização de conformações rotacionais de derivados de 1-(arilsulfonil)indol. As diferentes conformações otimizadas possuem a mesma estabilidade e baixa barreira energética rotacional, de forma que no estado sólido o número de moléculas independentes na unidade assimétrica depende essencialmente das interações intermoleculares no empacotamento. Com relação à estabilidade das ligações sulfonamidas mostrou-se a importância dos efeitos hiperconjugativos, e a origem da barreira rotacional na ligação S-N é explicada pela diferença nos impedimentos estéricos e interações eletrostáticas entre os estados de transição e o fundamental.

Abstract

THE USE OF MOLECULAR MODELLING IN SOLVING PROBLEMS IN CHEMISTRY

The studies presented herein show the use of molecular modelling coupled to spectroscopic data to tackle four different problems in organic chemistry. In the first study, the sulfonylation of the primary hydroxyl group of the compound (2R,3S,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol was addressed. The results show that the occurrence of the reaction depends on the stability of the S...Cl secondary interactions and of the C-H...Cl hydrogen bonds along the reaction pathway. The second investigation was the cycloaddition between benzyl azide and (organotellanyl) alkynes. This reaction has a high driving force towards the products and generates fast and selectively a triazole with a *n*-butyltelluride substituent attached at position 5, which is stabilized by CH...Te interactions. So this cycloaddition fits the requirements of *Click Chemistry*. In third place, the conformations and relative configurations of 7 and 9 membered rings were elucidated by evaluating steric strain. The 7 membered ring shows a twisted chair conformation (TC) with C1, C7 and C10 having relative configurations S, R and S. The 9 membered ring has a twisted chair-chair conformation (TCC) and relative configurations R, S of C7 and C10. The fourth study was the optimization of rotational conformations of 1-(arylsulfonyl)indole derivatives. The different optimized conformations have the same stability and low rotational energy barrier, so that in the solid state the number of independent molecules in the asymmetric unit essentially depends on the packing intermolecular interactions. Regarding the stability of sulfonamide bonds the importance of hyperconjugative effects were showed, and the origin of the rotational barrier in the S-N bond is explained by the difference in steric hindrance and electrostatic interactions in the transition and the fundamental states.

Sumário

Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
1. Introdução.....	1
1.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação.....	1
1.2. <i>Click Chemistry</i> : Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino.....	4
1.3. Compostos com anéis: 7 e 9 membros.....	8
1.4. Ligação Química: Sulfonamidas.....	12
2. Objetivos.....	21
3. Métodos.....	23
3.1. Hartree-Fock e DFT.....	23
3.2. Otimização de geometrias.....	25
3.3. Orbitais Naturais de Ligação (NBO).....	29
3.4. Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).....	32
4. Procedimento Experimental.....	35
4.1. Sistemas Computacionais.....	35
4.2. Nível de teoria.....	35
4.3. Aproximações, algoritmos e critérios de convergência.....	35
4.4. Parâmetros moleculares.....	36
5. Resultados e Discussões.....	37
5.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação.....	37
5.2. <i>Click Chemistry</i> : Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino	43
5.3. Compostos com anéis: 7 e 9 membros.....	48
5.4. Ligação Química: Sulfonamidas.....	60
6. Conclusões.....	85
6.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação.....	85
6.2. <i>Click Chemistry</i> : Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino.....	85
6.3. Compostos com anéis: 7 e 9 membros.....	86
6.4. Ligação Química: Sulfonamidas.....	87
7. Referências Bibliográficas.....	89
ANEXOS.....	98

1. Introdução

O êxito na síntese de um composto químico fundamenta-se no conhecimento e na utilização de reagentes e condições reacionais que assegurem, quando necessário, a regio e estereosseletividade durante cada etapa da rota sintética adotada, assim os estudos estruturais das substâncias e dos mecanismos reacionais são essenciais para a obtenção desse sucesso, bem como para o desenvolvimento de novas metodologias de síntese.

O desenvolvimento de equipamentos computacionais com grande capacidade de processamento nas últimas décadas permitiu que resultados de cálculos realizados em áreas da ciência, como a Meteorologia e a Química, fossem obtidos em tempos cada vez mais curtos. No caso da Química, esse fato tornou viável a obtenção de estruturas estacionárias (mínimos de energia e estados de transição), de propriedades espectroscópicas, de grandezas termodinâmicas e de caminhos de reação para sistemas moleculares, mesmo para aqueles que possuem um número relativamente grande de partículas. Desta forma a Modelagem Molecular transformou-se numa ferramenta indispensável para a compreensão, elucidação e previsão de comportamento de diversos sistemas químicos.

Neste trabalho, utilizaram-se cálculos teóricos: em investigações de propriedades cinéticas e termodinâmicas de algumas reações químicas, examinando os efeitos de interações (estéricas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals) ao longo de caminhos reacionais, especialmente no complexo ativado; em estudos estruturais de alguns compostos com a comparação entre dados experimentais e cálculos no vácuo, analisando a influência da distribuição eletrônica de moléculas individuais e de interações intermoleculares nas conformações adotadas no estado sólido.

A introdução aos diferentes problemas estudados é apresentada a seguir.

1.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação

A conversão de um grupo químico álcool em um derivado de éster sulfonato (tosilatos, mesilatos) por meio de sua reação com um cloreto de sulfonila na presença de uma base (B), normalmente uma amina terciária, [Figura 1.1] é um processo fundamental em vários campos da síntese orgânica.¹⁻⁷

Essa reação, conhecida como sulfonilação, ativa a hidroxila ao transformá-la em um sulfonato, um bom grupo abandonador cuja carga negativa é estabilizada por meio da conjugação nas duplas ligações sulfonilas S=O [Figura 1.2], propiciando sua utilização em uma substituição nucleofílica bimolecular (SN2) subsequente.¹⁻⁷

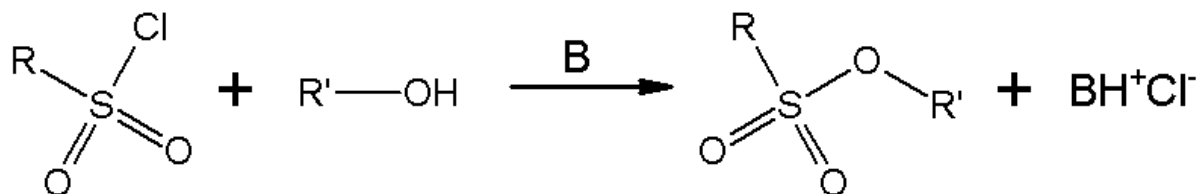


Figura 1.1. Sulfonilação de um álcool.

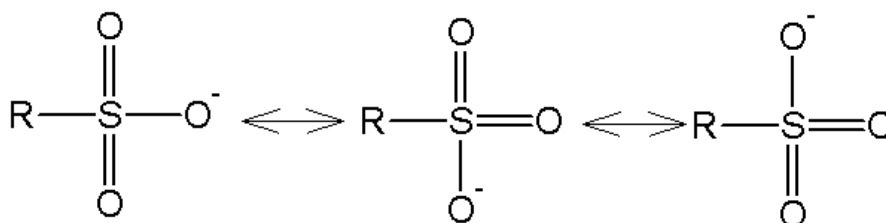


Figura 1.2. Estruturas de ressonância do íon sulfonato.

O vasto emprego dessa reação para a ativação de substituintes hidroxí reside tanto na estereo quanto na regioselectividade que ela proporciona em uma rota sintética.¹⁻⁷

No campo da estereoquímica, a ligação C-O do grupo álcool não é rompida, pois a substituição ocorre no enxofre e não no carbono, e portanto, há uma retenção de configuração na sulfonilação, caso o carbono seja um estereocentro [Figura 1.3]. Conseqüentemente uma posterior reação SN2 no éster sulfonato, quando condições para essa reação são usadas, provoca uma inversão de configuração no centro quiral o que se destaca em relação à maioria dos caminhos para substituições em um álcool, por exemplo, via haleto de alquila, em que ocorrem duas inversões de configuração [Figura 1.4].⁴⁻⁸

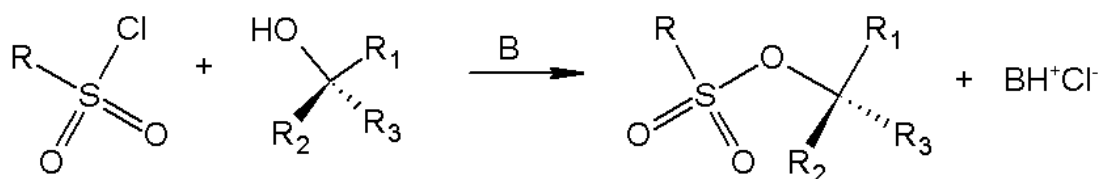


Figura 1.3. Retenção de configuração na formação do éster sulfonato.

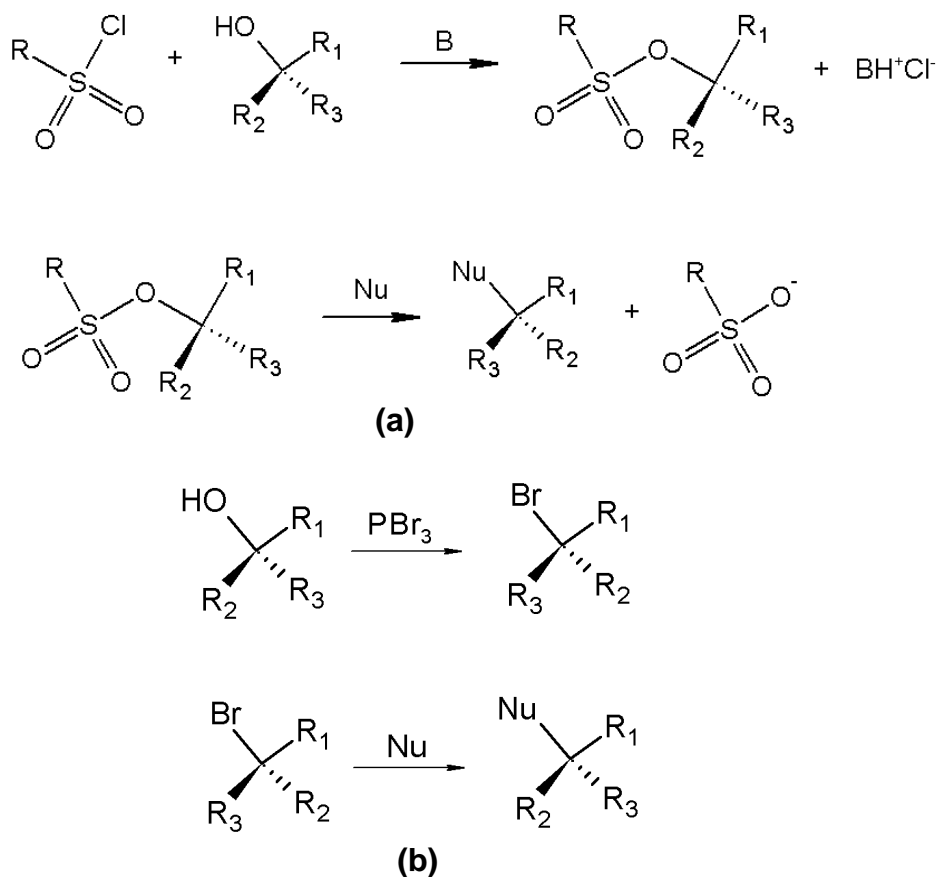


Figura 1.4. Substituição nucleofílica de um álcool via: (a) éster sulfonato; (b) haleto de alquila.

A sulfonilação de grupos hidroxilas possui uma considerável regioseletividade, já que a reatividade diminui com o aumento do impedimento estérico, acarretando uma substituição preferencial nas hidroxilas primárias em relação às secundárias e/ou terciárias quando estão presentes no mesmo composto [Figura 1.5].^{1-7,9} Essa formação de um regioisômero permite que reações subsequentes ocorram em posições específicas, favorecendo a obtenção do produto desejado.

Em função dessa importância para síntese orgânica, a sulfonilação de um grupo hidroxila motivou vários estudos. Atualmente, um éster sulfonato derivado de um álcool, em condições experimentais apropriadas, é utilizado em resoluções enantioméricas, inversão de configurações, grupo de migração para rearranjos em sínteses estereosseletivas, além da tradicional ativação do grupo hidroxila para reações de substituição.⁸⁻¹²

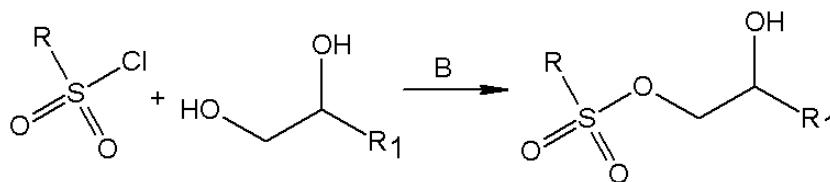


Figura 1.5. Regiosseletividade na sulfonilação.

Apesar do conhecimento empírico consolidado, as investigações dos mecanismos por Modelagem Molecular sobre sulfonilações são escassas em particular no que se refere a cálculos *ab initio*.^{1,4,13}

O Prof. Dr. Hélio A. Stefani e colaboradores, da Faculdade de Farmácia da USP, realizaram experimentos explorando a sulfonilação da hidroxila primária do composto (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol [Figura 1.6]. Como as sínteses foram feitas em diferentes condições, o conjunto de dados obtidos permitiram a realização de estudos teóricos da reatividade desse sistema.¹⁴

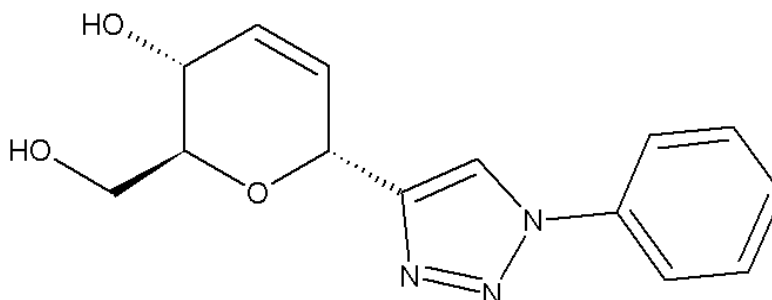


Figura 1.6. (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol.

1.2. *Click Chemistry*: Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino

As sínteses de compostos químicos são a base da indústria farmacêutica, por exemplo, que usa substâncias produzidas em laboratório, como candidatos a fármacos em suas pesquisas. Assim, desde a etapa de desenvolvimento/otimização até a produção em larga escala, as rotas sintéticas escolhidas representam uma fração considerável do custo de um medicamento, e cuja importância aumenta de acordo com a complexidade da rota.¹⁵⁻¹⁷

Tradicionalmente, desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, os cientistas direcionam seus estudos sobre agentes terapêuticos inspirados em metabólitos secundários produzidos por seres vivos, em função da

sólida compreensão das atividades de autodefesa desenvolvidas por esses compostos nos micro-organismos e plantas.^{15,16, 18-21}

Essas substâncias, normalmente, possuem na sua estrutura várias ligações carbono-carbono, o que dificulta bastante sua síntese, ou a de análogos, no laboratório, já que a Química Sintética não possui tantas nem tão efetivas ferramentas como a Natureza, para controlar a reatividade e a seletividade na formação dessas ligações, exigindo, assim, altos investimentos em recursos tanto financeiros quanto intelectuais no desenvolvimento das rotas sintéticas.^{15,16}

O elevado custo e longos tempos necessários para descoberta, otimização e produção de medicamentos, em que as sínteses químicas geralmente estão no limite da acessibilidade, demandam uma procura constante por alternativas de rotas e compostos que possam reduzi-los.^{15,16}

No início dos anos 2000, Sharpless e colaboradores, inspirados por sistemas existentes na Natureza, apresentaram um conceito, denominado de *Click Chemistry*, que acarretaram transformações profundas nas sínteses químicas, especialmente na indústria farmacêutica.^{15,16, 22,23}

Esses pesquisadores basearam-se na formação dos metabólitos primários como modelo para definirem rigorosos critérios de uma reação *click*. Esses metabólitos são formados por um pequeno número de blocos construtores que se estabilizam, principalmente, por meio de ligações carbono-heteroátomo. Assim, uma reação *click* deve ser modular, seletiva, rápida, reproduzível em pequena e grande escala, tal como ocorre na formação desses metabólitos na natureza. Outros requisitos que caracterizam um sistema na aproximação *Click Chemistry* são: estereosseletividade, amplo espectro reacional com diferentes reagentes, alto rendimento, uso de água ou solvente de fácil remoção, subprodutos inofensivos, produtos facilmente isolados por métodos diferentes dos cromatográficos.^{15,16}

A *driving force* que garante essas propriedades para as reações *click* é uma estabilidade termodinâmica igual ou maior a 20 kcal.mol⁻¹.^{15,16}

Essa proposta de síntese facilitou a descoberta e/ou otimização de agentes terapêuticos em função do aumento da disponibilidade e quantidade de compostos e de séries análogas para estudos de suas propriedades.

A cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino possui posição de destaque entre as reações *click*. Nesse sistema, a espécie dipolar (azida orgânica) se funde com o dipolarófilo (alcino) formando um anel triazol.^{15,16, 22-24}

Também conhecida como um tipo de cicloadição de Huisgen, essa reação ocorria lentamente mesmo aquecida a elevadas temperaturas e se alcançava uma mistura dos regioisômeros 1,4- e 1,5- dissustituído. [Figura 1.7]. No entanto, os trabalhos de Sharpless e Meldal sobre catálise com Cobre (I) [Cu(I)] viabilizaram a velocidade e a seletividade – o triazol 1,4-dissustituído é o único produto – desse sistema reacional [Figura 1.8], o que permitiu sua classificação como reação *click*. Com essas condições, essa síntese recebeu a denominação de CuAAC (*copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition*).^{15-17, 22-24}

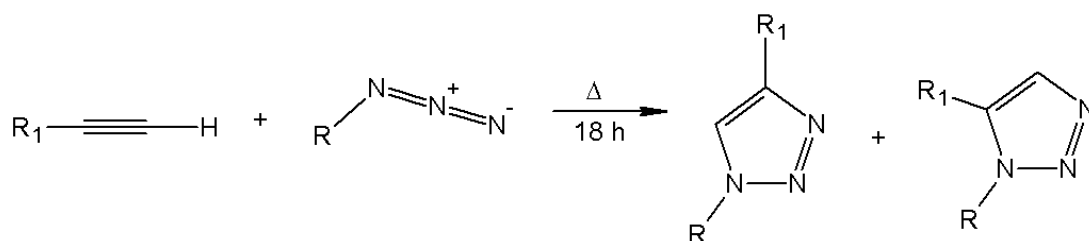


Figura 1.7. Cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino sem catálise de Cu(I).

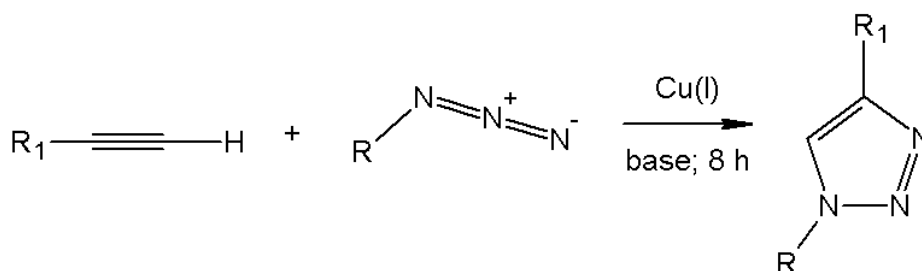


Figura 1.8. Cicloadição 1,3-dipolar azida-alquino catalisada com Cu(I) - CuAAC.

Apesar do sucesso, somente alquinos terminais eram utilizados como dipolarófilos e a posição 5 não era funcionalizada, gerando a necessidade de estudos complementares para a compreensão e aprimoramento desse tipo de cicloadição.

Pesquisas com catalisadores de complexos de Rutênio (II) [Ru(II)] ampliaram o alcance das cicloadições 1,3-dipolar azida-alquino como um sistema *Click Chemistry*.²³ Nesses estudos, anéis 1,5- dissustituídos foram produzidos em alto rendimento, rápida e seletivamente [Figura 1.9]; além de que alcinos internos foram ativados para fornecerem triazóis 1,4,5- trissustituídos.

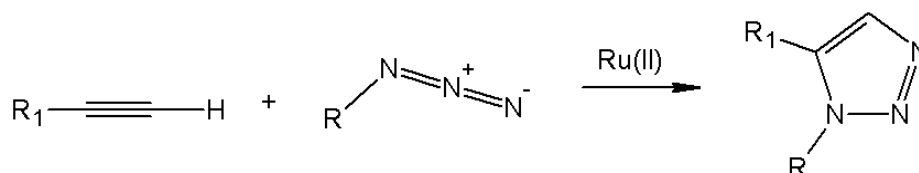


Figura 1.9. Cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos catalisada por complexos de Ru (II).

A catálise com Ru(II) resolveu algumas deficiências da CuAAC, mas não tem diminuído a procura por maior versatilidade nos dipolarófilos desse sistema. Sínteses entre iodo-alcinos e azidas catalisadas por espécies de Cu(I) renderam rápida e exclusivamente os regioisômeros 5-iodo-1,2,3-triazóis retendo as características de uma reação *click* para a cicloadição [Figura 1.10].²⁴ Como os haletos são facilmente substituídos, esses produtos podem agir como intermediários para posteriores funcionalizações da posição 5.

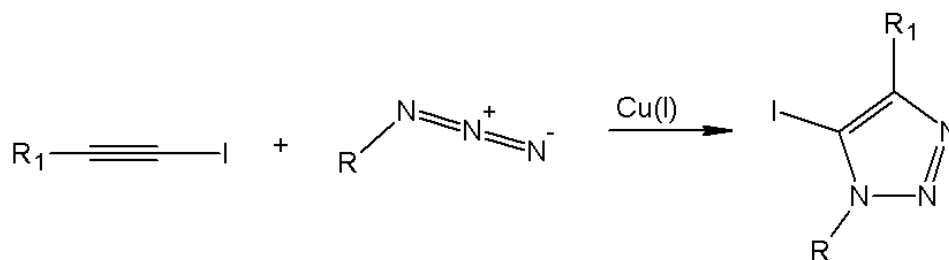


Figura 1.10. Cicloadição entre azida orgânica e iodo-alcino catalisada por Cu[I]

A extrema relevância dessas reações *click* entre azidas orgânicas e alcinos demandou estudos minuciosos sobre suas propriedades. Com isso, a Modelagem Molecular surgiu, naturalmente, como uma ferramenta para auxiliar na compreensão, interpretação e diferenciação da reatividade e da estabilidade desses sistemas nas diversas condições de síntese (tipo de catálise, de alcino) que são apresentadas.²⁶⁻²⁹

Diante desse contexto apresentado, o grupo de pesquisa liderado pelo Prof.Dr. Hélio A. Stefani, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, vem estudando a cicloadição azida-alquino, utilizando organotelânio-alcinos dissustituídos como dipolarófilos em meio contendo Cu(I), visando obter anéis passíveis de transformações subsequentes, uma vez que teluretos são bastante versáteis em reações de substituição. Os produtos dessas reações foram analisados por técnicas como Difração de Raios X, RMN.³⁰ O conjunto de resultados empíricos foram interpretados usando a Modelagem Molecular como suporte.

1.3. Compostos com anéis: 7 e 9 membros

As propriedades físico-químicas das substâncias e materiais são determinadas fundamentalmente por suas estruturas eletrônicas, assim, quaisquer estudos necessitam primeiro da compreensão da disposição tridimensional dos constituintes do sistema.³¹

Empiricamente, métodos espectroscópicos modernos permitem a elucidação de estruturas de um bom número de compostos, independentemente da sua complexidade.³¹ As análises das conformações de compostos cíclicos se destacam, dentre as investigações estruturais, pois são o ponto de partida para o entendimento dos arranjos espaciais dos átomos em outros compostos.³²⁻³⁶

A flexibilidade e, conseqüentemente, a quantidade de conformações, aumentam com o tamanho do sistema cíclico. Por exemplo, enquanto anéis de três membros possuem apenas a forma de triângulo, anéis saturados, ou quase totalmente saturados, com mais membros podem apresentar diversas conformações de estabilidade similar e que se interconvertem rapidamente por diferentes caminhos com baixas barreiras energéticas. Apesar da quantidade considerável de conformações, os estudos de anéis de cinco, seis e sete membros são consideravelmente simplificados pelo agrupamento em formas básicas como envelope, cadeira, barco, meia-cadeira.³²⁻⁴⁴ Em particular podemos destacar a classificação quantitativa destas conformações desenvolvida por D. Cremer e J. A. Pople em 1975.³⁷ Esses pesquisadores transformaram as coordenadas cartesianas dos constituintes de cada conformação em conjuntos de parâmetros (amplitudes e ângulos de fase). Esses parâmetros indicam o desvio dos átomos de um plano médio, cuja origem é o centro de massa do anel, além de ser perpendicular ao eixo z. Conforme os valores apresentados, uma conformação ou mistura de conformações é associada [Figura 1.11].^{37,38}

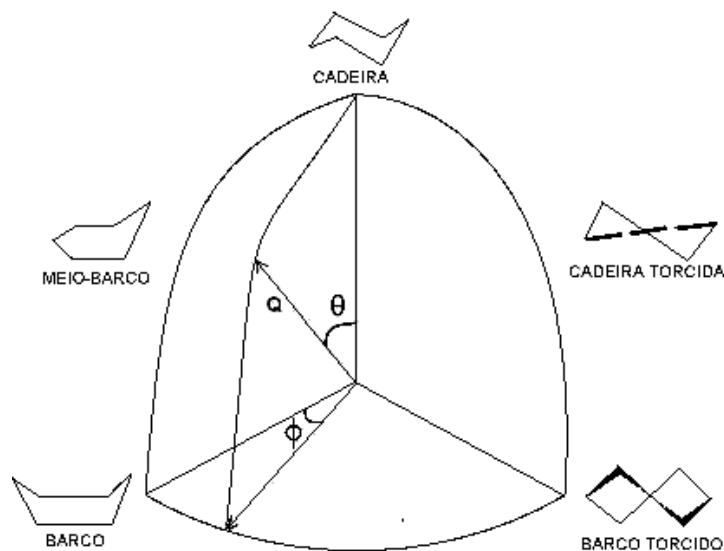


Figura 1.11. Parâmetros de Cremer e Pople (Q , θ , ϕ) de ciclos de 6 membros em um quadrante de uma esfera, indicando a posição referente a cada conformação.

As pesquisas estruturais de compostos cíclicos produziram uma quantidade expressiva de dados que permitiram a elaboração de métodos de cálculo bastante refinados, especialmente após a junção da formulação mecânico-quântica com sistemas computacionais na década de 50, em que as construções teóricas tornaram-se rápidas e consistentes com os resultados empíricos.^{31,45}

Desde o trabalho singular de Gilbert N. Lewis em 1916,⁴⁶ os modelos procuram interpretar as estruturas dos compostos por meio dos conceitos de ligações químicas e de interações eletrônicas fracas (ligações de hidrogênio, forças de van der Waals).³¹ A ideia de ligação química curva (*bent bond*) no ciclopropano [Figura 1.12] e a análise energética da interconversão entre as formas cadeira e barco no ciclohexano [Figura 1.13] são exemplos de contribuições relevantes de cálculos teóricos para a compreensão de propriedades físico-químicas de compostos cíclicos.^{32,35}

Os estudos tradicionais de Modelagem Molecular em sistemas cíclicos recorrem a interações desestabilizadoras conhecidas como: tensões do anel (tensão angular, tensão torcional) e tensões transanulares (impedimentos estéricos) para racionalizar a estabilidade conformacional.^{31,32,35,47,48} Deste modo, a preferência por uma forma ocorre de acordo com a magnitude dessas forças nas estruturas.

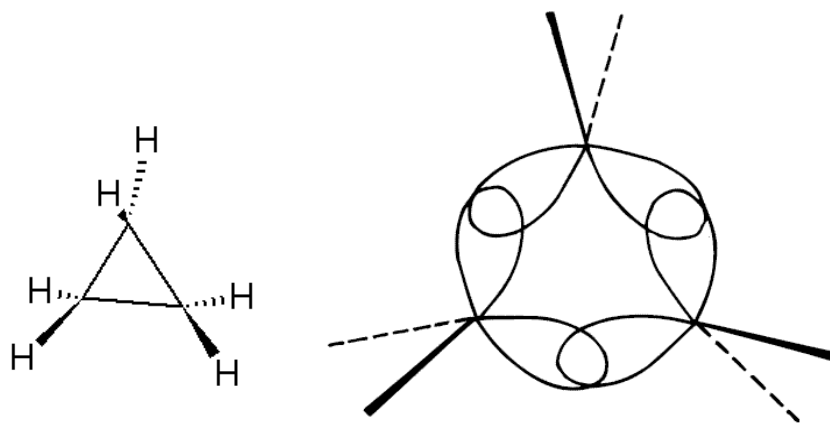


Figura 1.12. Ciclopropano e o modelo de Coulson-Moffitt³⁵ de ligações curvas (*bent bonds*).

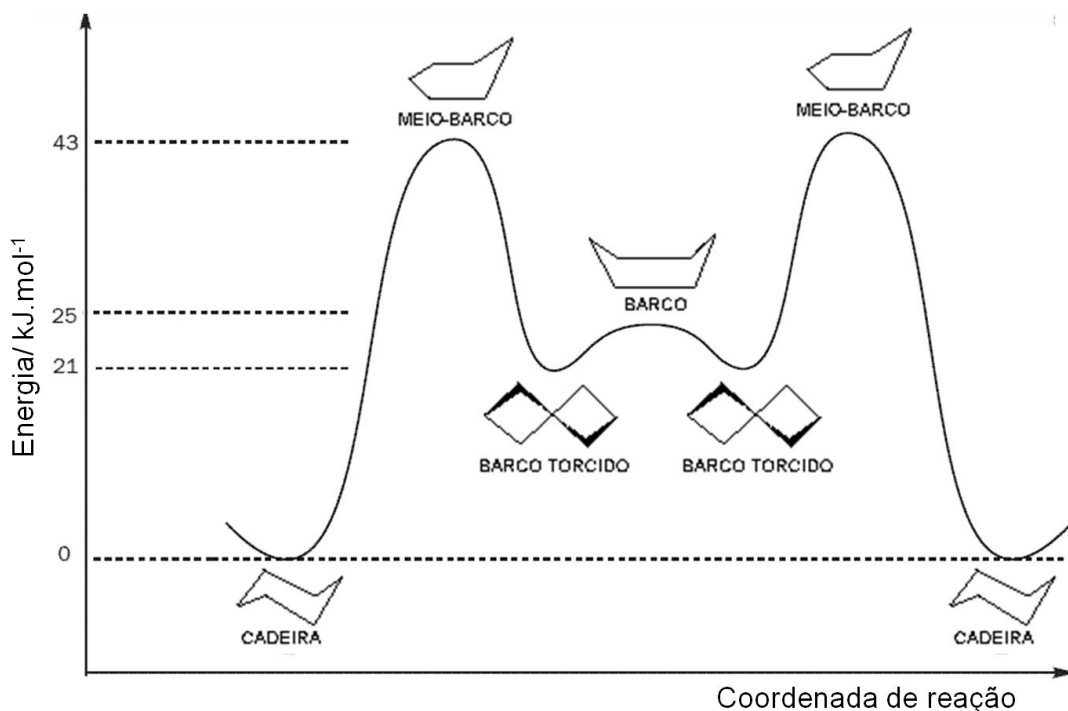


Figura 1.13. Perfil energético para interconversão entre as conformações do ciclohexano.

Essas tensões também são estimadas experimentalmente por meio de comparações com calores de reação de isômeros de cadeia aberta ou por técnicas espectroscópicas.^{31,32,35,39,41,44,47,48} A Ressonância Magnética Nuclear (RMN), por exemplo, fornece dados sobre interações estéricas com experimentos que analisam transferências de magnetização entre os núcleos através do espaço, em um fenômeno conhecido como Efeito Nuclear Overhauser (NOE).^{31,48,49}

O efeito NOE ocorre via interações dipolo-dipolo, uma vez que o campo dipolar decresce com a terceira potência da distância internuclear ($1/r^3$) e os efeitos

de relaxação são proporcionais ao quadrado do campo, ou seja, diminuem com a sexta potência da distância internuclear ($1/r^6$), as influências são consideráveis apenas em elementos próximos ($r < 5 \text{ \AA}$) naquelas regiões em que o impedimento estérico pode ser relevante.^{31,48-50}

Em moléculas de tamanho médio e pequeno, em que questões estruturais requerem respostas específicas, como interações entre átomos próximos, experimentos baseados no efeito NOE tornam-se bastante atrativos, especialmente, por fornecer dados rapidamente.⁵⁰

Um arranjo comum é o da Espectroscopia Unidimensional de Efeito Nuclear Overhauser (1D-NOESY), o qual consiste na saturação das populações de um determinado núcleo pela irradiação seletiva com sua frequência de ressonância e, então, observa-se o comportamento dos demais spins durante a relaxação. Os núcleos, cujas intensidades se modificam, são os que apresentam NOE com aquele que foi saturado. Essas mudanças de comportamento são analisadas por um espectro de diferença, o qual é alcançado pela subtração entre as intensidades do espectro NOE e aquelas contidas em um espectro de referência em que a irradiação ocorreu fora da faixa de ressonância ou sem utilizar um pulso com uma determinada frequência para saturação [Figura 1.14]. Em compostos cíclicos, conformações e configurações relativas são largamente determinadas por meio de análises de interações NOE entre hidrogênios obtidas de dados 1D-NOESY.^{31,47-50}

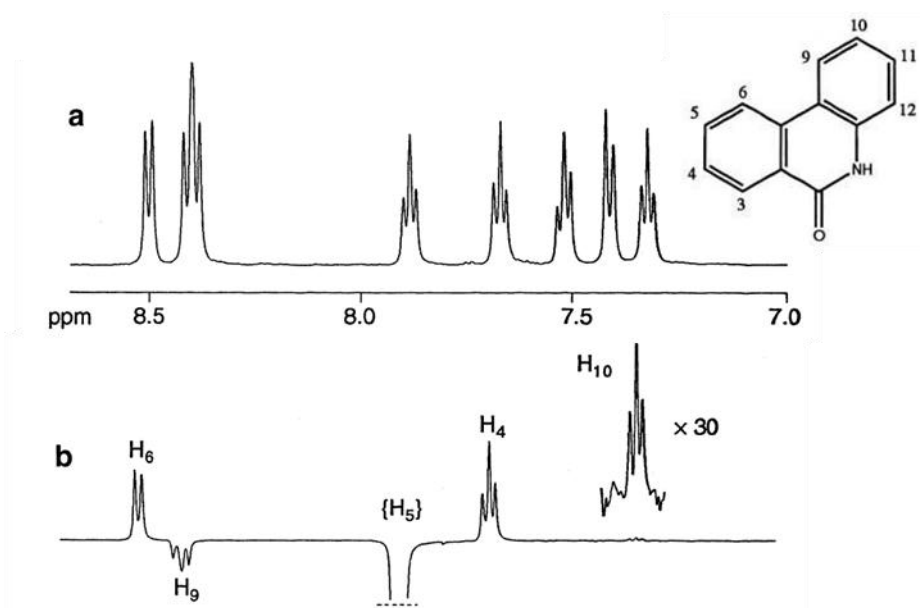


Figura 1.14. Estudos de RMN no composto 6-(5H)-fenantridinona⁵¹ com os espectros: **a**- referência; **b**- NOE em que H₅ foi irradiado.

A Profa. Dra. Lucia M. X. Lopes e colaboradores, do Instituto de Química de Araraquara-UNESP, isolaram, por cromatografia, sesquiterpenos de 7 e 9 membros [Figura 1.15] em extratos de raízes de *H. reniformis*, planta muito utilizada na medicina popular brasileira como antirreumática, antimalárica e depurativa.⁵² A análise estrutural desses compostos foi realizada com experimentos NOESY. Como no caso anterior houve a possibilidade de utilizar os cálculos teóricos para a compreensão dos dados empíricos.

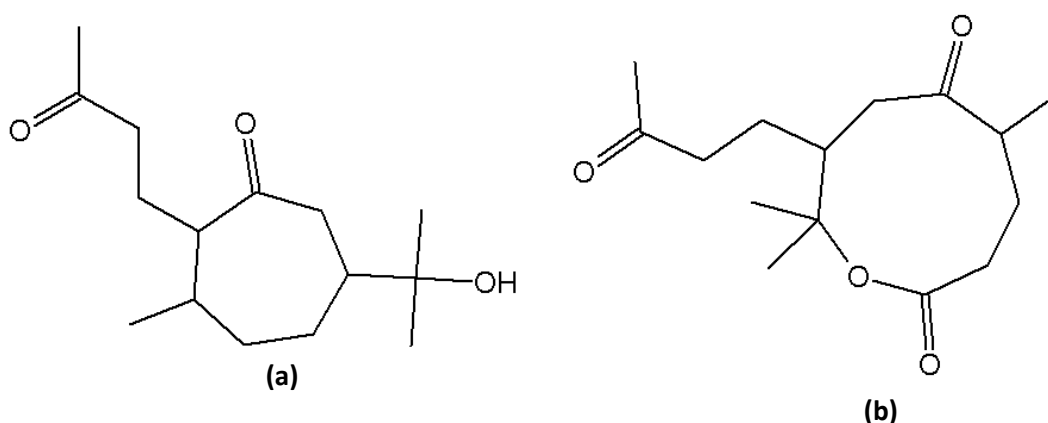


Figura 1.15. Compostos extraídos da planta *H. reniformis*: **(a)** anel de 7 membros 6-(2-hidroxipropi-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) cicloheptanona; **(b)** anel de 9 membros: 5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil)oxonano-2,6-diona.

1.4. Ligação Química: Sulfonamidas

Substâncias que possuem um grupo sulfonil ligado a um grupo amina pertencem à função química sulfonamidas [Figura 1.16].⁵³⁻⁵⁵ Esses compostos apresentam aplicações em síntese química, atuando como grupos protetores, catalisadores enantiosseletivos etc, mas, é na indústria farmacêutica atuando como agentes antimicrobianos que encontram seu principal uso.⁵³⁻⁵⁵

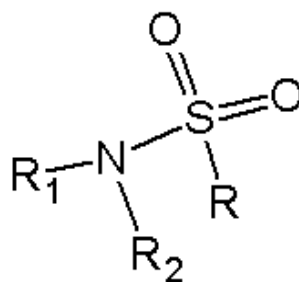


Figura 1.16. Estrutura do grupo funcional sulfonamida.

A expressiva relevância das sulfonamidas na Medicina levou a uma classificação particular nessa área. Deste modo, os medicamentos cujos princípios ativos dispõem desse grupo químico em suas estruturas são denominados de sulfas. A utilização das sulfas no combate a doenças infecciosas começou no final da década de 30 do século passado, antes mesmo da aplicação da penicilina.⁵³⁻⁶⁵

O mecanismo de ação das sulfas ocorre por meio da inibição competitiva da enzima diidropteroato sintetase, que está envolvida na catálise de uma etapa da síntese do ácido fólico em micro-organismos. A ausência desse ácido impede o crescimento e multiplicação das bactérias, assim as sulfas agem como antibióticos bacteriostáticos.⁶²⁻⁶⁶ A associação das sulfas com a substância 5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidina-2,4-diamina, conhecida como trimetoprima, resulta em uma ação bactericida importante.^{65,66}

Com o sucesso das sulfonamidas como antibióticos, as pesquisas com esses compostos para o tratamento de outras enfermidades foram alavancadas, e atualmente há mais de 30 medicamentos, que possuem esse grupo químico, sendo utilizados no tratamento de infecções provocadas tanto por bactérias quanto por fungos, protozoários etc.^{54,62-68}

No campo da síntese química, sulfonamidas quirais formam complexos com diferentes elementos (Zn, Ti, Al, B, lantanídeos etc.) para atuar como catalisadores enantiosseletivos em diversos sistemas, como reações de Diels-Alder, reações aldólicas de Mukaiyama, reações de adição de dialquil zinco a aldeídos e, especialmente, reações de ciclopropanação.^{54,56-58}

Ademais, as transformações de aminas e seus derivados em sulfonamidas servem como grupo protetor do nitrogênio, pois diferentemente da ligação S-O, produzida na sulfonilação das hidroxilas, cujo rompimento é relativamente simples, as ligações S-N nas sulfonamidas são bastante estáveis, exigindo, normalmente, condições extremas para sua ruptura.^{54,59-61}

O aprimoramento da atividade biológica, catalítica e o desenvolvimento de rotas brandas para desproteção do nitrogênio requerem o conhecimento profundo das características moleculares das sulfonamidas, especialmente das interações estabilizadoras da ligação S-N, assim os cálculos computacionais surgem como essenciais nas investigações desses compostos.

Inicialmente, a comparação com a estabilidade das ligações C-N em amidas e análogos calcogênicos (tioamidas, selenoamidas, teluroamidas) seria um

caminho para explanação da força da ligação S-N, porém questões estruturais impedem essa via de análise, como ver-se-á.

As ligações C-N de amidas e similares possuem diversos modelos que interpretam suas propriedades (barreira rotacional, distancia C-N menor do que em outros grupos funcionais), porém o que apresenta maior coerência e consistência com os resultados empíricos é o tradicional de delocalização da densidade eletrônica do nitrogênio sobre o sistema π da carbonila (ou grupo calcogênico análogo) [Figura 1.17]. Em termos de orbitais, ocorre uma transferência de carga do orbital p do nitrogênio, que contém seu par de elétrons isolados (*lone pair*), para o orbital antiligante da ligação C=X (X= O, S, Se, Te), designada por $n_N \longrightarrow \pi_{C=X}^*$.⁶⁹

Essa delocalização produz um caráter de dupla ligação para o sistema C-N, o que pode ser verificado pela comparação com comprimentos dessa ligação em sistemas em que não há esses efeitos conjugativos, seja em outros compostos, seja monitorando o sistema durante a conversão dos estados de transição para o fundamental. Nesses dois tipos de observações, os comprimentos da ligação C-N em compostos com essa contribuição π são aproximadamente 0,1 Å menores que os idealmente não conjugados; e as ordens de ligação estão em torno de 1,5 nos primeiros, ratificando as ideias expostas. Esse caráter π impede a livre rotação sobre a ligação C-N originando barreiras rotacionais relativamente elevadas. Com isso, há uma representação de Lewis para a ligação C-N como simples e outra forma como dupla que contribuem primordialmente para a formação da estrutura dessas substâncias [Figura 1.17].⁶⁹⁻⁷²

No caso das sulfonamidas, a delocalização ocorreria entre o nitrogênio e as sulfonilas (S=O) em uma transferência $n_N \longrightarrow \pi_{S=O}^*$. Entretanto, os orbitais que representam as sulfonilas não são coplanares ao *lone pair* do nitrogênio, diminuindo a sobreposição entre os orbitais, o que reduz conseqüentemente, a conjugação eletrônica.^{53,54,73} Deste modo, houve a necessidade da criação de modelos específicos para sistematizar a estabilidade do sistema S-N [Figura 1.18].

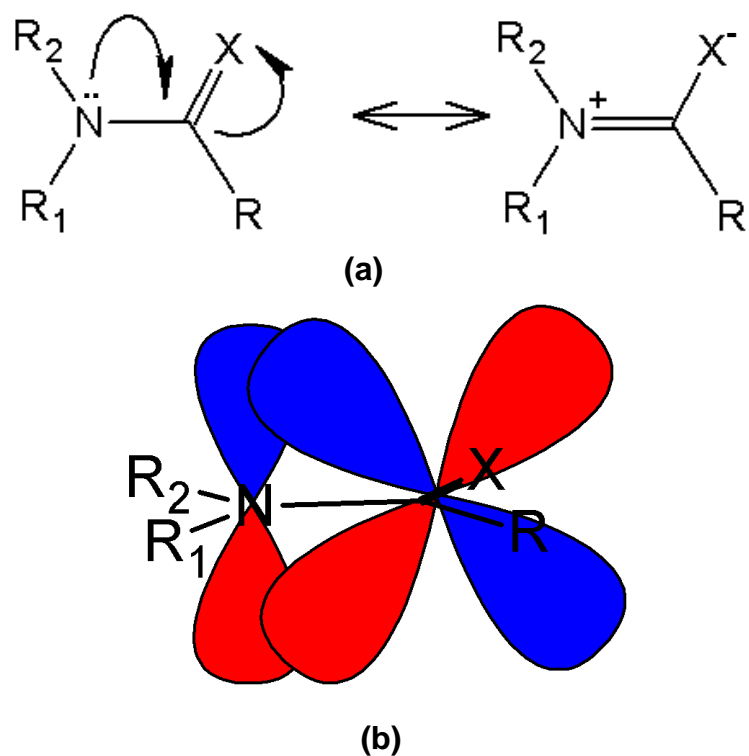


Figura 1.17. **(a)** espécies que contribuem nas estruturas de amidas e análogos; **(b)** Interação $n_N \longrightarrow \pi_{C=X}^*$ associada a essa delocalização eletrônica.

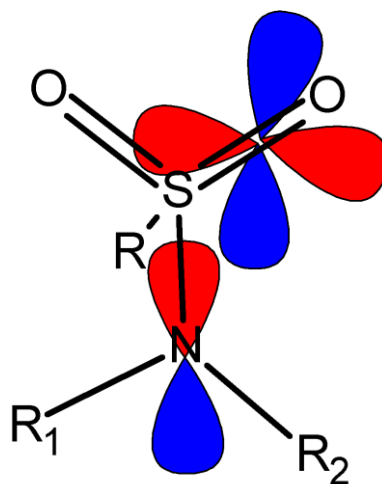


Figura 1.18. Ausência de coplanaridade entre os orbitais que impossibilita a delocalização $n_N \longrightarrow \pi_{S=O}^*$ nas sulfonamidas.

As primeiras reformulações recorreram às interações π do tipo $n_N \longrightarrow d_S$; as quais ocorrem entre o *lone pair* do nitrogênio e os orbitais d não preenchidos, energeticamente acessíveis e simetricamente adequados do enxofre, para explicar as propriedades das sulfonamidas [Figura 1.19].^{53,54,73,74}

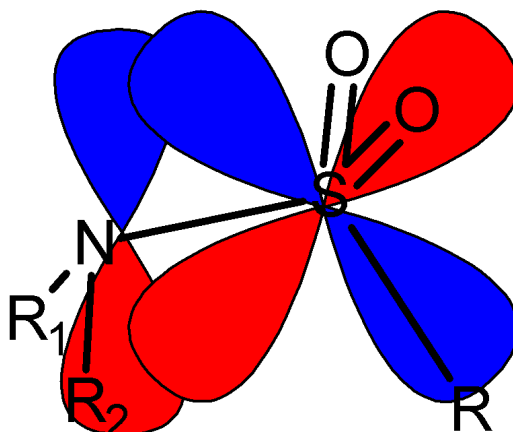


Figura 1.19. Interação $n_N \longrightarrow d_S$ em sulfonamidas.

Posteriormente, estudos identificaram a hiperconjugação entre o *lone pair* do nitrogênio e o orbital antiligante da ligação S-R ($n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$) como uma contribuição significativa para a força da ligação S-N.^{54,73-75} A análise da simetria dessa interação com relação ao plano que contém seus átomos formadores (N, S e R) a caracterizou como um efeito que aumenta o caráter π dessa ligação [Figura 1.20].

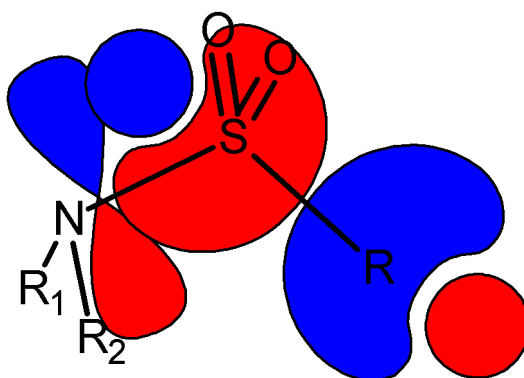


Figura 1.20. Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$ em sulfonamidas.

Com isso, mudariam os orbitais receptores, mas, seguindo as explicações apresentadas em sistemas C-N de amidas e seus análogos, a notória

estabilidade da ligação S-N surge de efeitos ($n_N \longrightarrow d_S$ e $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$) oriundos da delocalização do *lone pair* do nitrogênio.

Um reflexo dessa proposta é o aparecimento do caráter de dupla ligação no sistema S-N. Isso forneceria compreensões para, as diferenças entre as distâncias S-N nas sulfonamidas e em substâncias em que essa ligação é simples (0,1 Å aproximadamente mais curtas nas primeiras). Contudo, estudos das ordens de ligação apresentam valores entre 0,5 e 0,9 para S-N, que são próximos ao de uma ligação simples. Ainda, o comprimento S-N permanece praticamente inalterado ao longo da rotação do estado de transição para o fundamental (variações de 0,02 Å), sendo que as barreiras energéticas observadas são, na maioria dos casos, muito menores que aquelas de amidas e análogos.^{54,72,73}

Esses resultados mostram a insuficiência das interações $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$, $n_N \longrightarrow d_S$ para o entendimento das propriedades das sulfonamidas e, portanto, a necessidade dos modelos serem revisitados.

Na busca por novos caminhos para a explicação das propriedades das sulfonamidas, a delocalização dos *lone pairs* dos oxigênios foi avaliada em outras pesquisas, que mostraram a realização de hiperconjugações do tipo $n_O \longrightarrow \sigma_{S-N}^*$, $n_O \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$ e $n_O \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ [Figura 1.21], tanto nos estados de transição quanto nos de mínimo de energia, que colaboram consideravelmente para a diminuição da energia do sistema sulfonamida. O aumento do caráter π no estado fundamental, produzido pelas interações $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$, $n_N \longrightarrow d_S$, é, então, cancelado pelas $n_O \longrightarrow \sigma_{S-N}^*$, aproximando os valores das ordens ligação ao de uma simples.^{54,74,75}

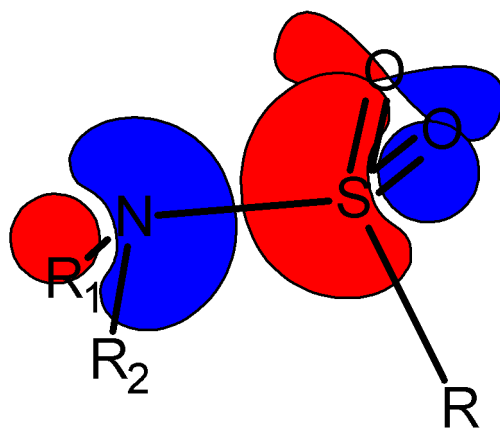


Figura 1.21. Interação $n_O \longrightarrow \sigma_{S-N}^*$ em sulfonamidas.

Essas análises também revelaram a importância das interações entre o *lone pair* do nitrogênio e os orbitais antiligantes das sulfonilas ($n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$) nos estados de transição [Figura 1.22]; uma vez que nessas estruturas, esses possuem elevada sobreposição. A estabilidade promovida por essas interações compensaria, portanto, àquela realizada pelas $n_N \longrightarrow \sigma_{S-R}^*$ no estado fundamental, inviabilizando a mudança da ordem de ligação durante a rotação. Entretanto, nos complexos ativados aumentam as interações estéricas entre os *lone pairs* do nitrogênio e do oxigênio [Figura 1.23], o que coopera para a desestabilização dessas estruturas e, conseqüentemente, para o surgimento da barreira rotacional na ligação S-N.⁵⁴

As contribuições eletrostáticas nos sistemas sulfonamidas foram evidenciadas em estudos de cargas parciais, em que se observaram valores altos e opostos para o nitrogênio (negativo) e o enxofre (positivo).^{54,75}

Deste modo, há uma proposta em que a estabilidade da ligação S-N é originada pela delocalização da densidade de carga tanto do nitrogênio quanto do oxigênio realizando interações dos tipos $n \longrightarrow d$ e $n \longrightarrow \sigma^*$ em todo o sistema sulfonamida, além do auxílio de interações eletrostáticas entre o enxofre e o nitrogênio. A barreira rotacional resultaria de maiores efeitos estéricos no estado de transição.⁵⁴

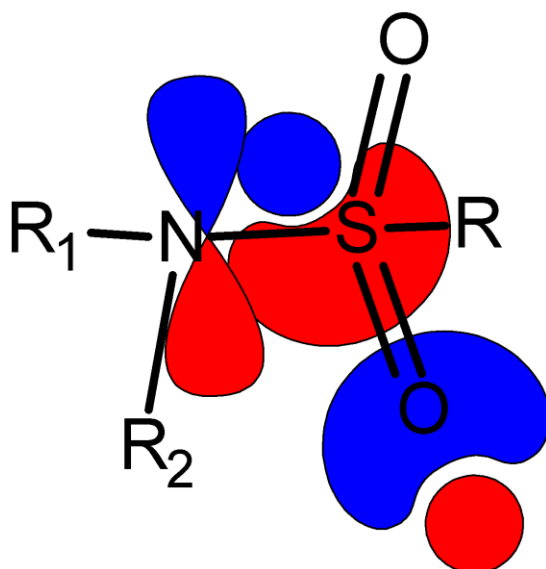


Figura 1.22. Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ em complexos ativados da rotação em sulfonamidas.

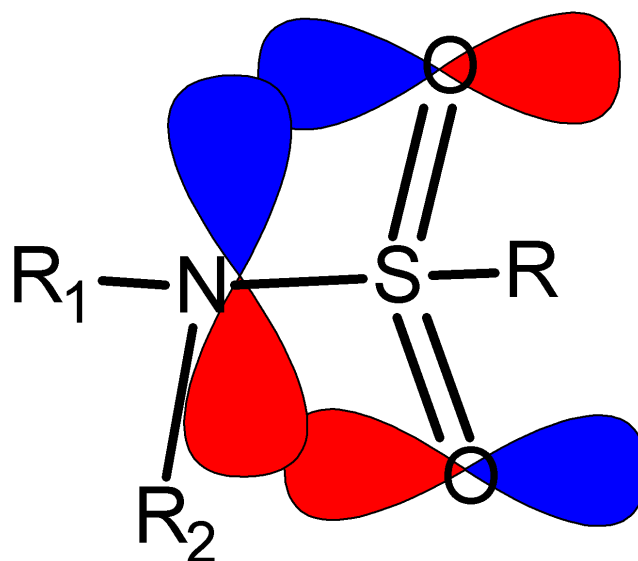


Figura 1.23. Sobreposição entre as densidades eletrônicas do oxigênio e nitrogênio em complexos ativados de sulfonamidas indicando a presença de impedimento estérico.

O Prof. Dr. Hélio A. Stefani e colaboradores, do Departamento de Farmácia da USP, sintetizaram sulfonamidas [Figura 1.24], cujas estruturas cristalográficas foram determinadas por difração de Raios X.⁷⁶ A presença de um sistema indol as faz possíveis candidatas à inibição da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), enzima responsável pela catálise da degradação do aminoácido essencial triptofano, e cujo aumento pode se associar a doenças como câncer e artrite reumatóide.^{67,68,76} Ainda, este sistema indol torna o *lone pair* do nitrogênio menos acessível para estabilizar o grupo sulfonamida, uma vez que esse realiza interações bastante fortes no sistema π do anel.

Assim, o uso da Modelagem Molecular nesses compostos é bastante relevante na a construção de modelos para a compreensão das propriedades das ligações sulfonamidas e na a análise de algumas hipóteses feitas nos modelos estruturais vigentes.

Uma observação peculiar foi que ambas sulfonamidas [Figura 1.24] possuem duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Um levantamento no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD),⁷⁷ mostrou que aproximadamente 14% das moléculas orgânicas catalogadas apresentam duas moléculas independentes na unidade assimétrica, de forma que esta observação nas duas sulfonamidas citadas acima apresenta-se como um fenômeno incomum,

sendo uma questão significativa na Engenharia de Cristais para a predição de estruturas.⁷⁸⁻⁸¹

Por isso foi realizada uma busca no CSD⁷⁷ utilizando a estrutura básica de derivados de 1-(arilsulfonil)indol [Figura 1.25] a fim de verificar a presença desse fato em estruturas similares, além de ampliar a disponibilidade de dados para estudos de Modelagem Molecular.

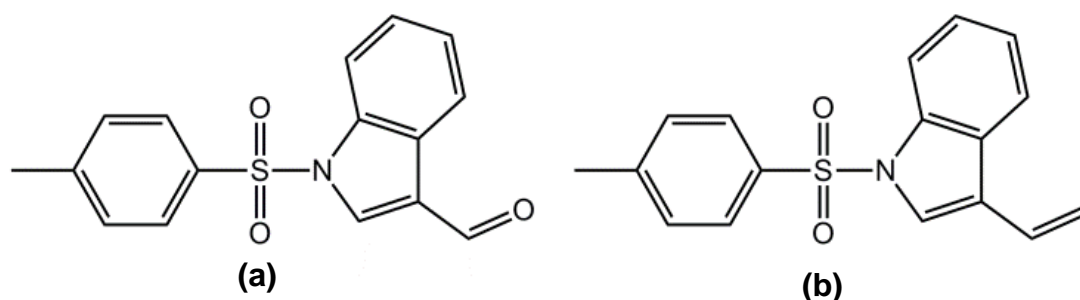


Figura 1.24. Sulfonamidas estudadas: **(a)** 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-3-carbaldeído; **(b)** 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-vinil-1*H*-indol.

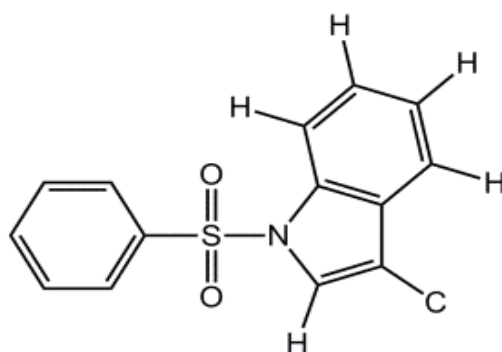


Figura 1.25. Estrutura genérica de um 1-(arilsulfonil)indol utilizada na busca do CSD.⁷⁷

2. Objetivos

Analisar os caminhos reacionais tanto da tosilção quanto da mesilação da hidroxila primária do composto (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol [Figura 1.6] a fim de identificar as características estruturais eletrônicas de seus complexos ativados que impedem ou permitem a ocorrência dessas reações.

Estudar, computacionalmente, as propriedades dos possíveis produtos da cicloadição entre o organotelanil-alcino e benzil azida para auxiliar nas inferências dos resultados experimentais e, assim, determinar se a reação, nas condições usadas, possui os requisitos do modelo *Click Chemistry*.

Investigar diversas conformações dos compostos com anéis de 7 e 9 membros [Figura 1.15] extraídos da planta *H. reniformis*, correlacionando os dados de experimentos de NOE com os cálculos de Modelagem Molecular para atribuir as conformações e configurações relativas.

Consolidar a compreensão e verificar a coerência de modelos propostos sobre a origem da estabilidade e barreira rotacional das ligações S-N nas sulfonamidas por meio de avaliações, *in silico*, das características contidas nas estruturas eletrônicas dos compostos 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-carbaldeído e 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-vinil-1H-indol [Figura 1.24], além de outros encontrados no CSD⁷⁷. Ademais, comparar a frequência de estruturas com duas moléculas independentes na unidade assimétrica em sulfonamidas e em moléculas orgânicas catalogadas nesse banco de dados.

3. Métodos

As principais formulações teóricas requeridas para realização desta pesquisa estão na nossa dissertação de mestrado⁸², cuja versão online encontra-se no endereço:

http://www.bdttd.ufscar.br/htdocs/tedeSimplificado//tde_busca/arquivo.php?codArquivo=3586

Os itens 3.1 e 3.2 resumem esses conceitos. Já nos itens subsequentes (3.3. e 3.4) são analisados os métodos não abordados na referência citada acima.

3.1. Hartree-Fock e DFT

Os cálculos de estruturas eletrônicas, por meio de diferentes aproximações, resolvem a equação de Schrödinger independente do tempo:

$$H\psi = E\psi$$

em que H é o operador Hamiltoniano, ψ , a função de onda do sistema e E é a energia total do sistema. Uma primeira aproximação introduzida no Hamiltoniano que ainda fornece resultados com elevada acurácia é a aproximação adiabática ou aproximação de Born-Oppenheimer,^{83,84} em que se despreza o movimento dos núcleos em função de esses possuírem massa muito maior que os elétrons. Desta forma os núcleos são fixados numa determinada posição durante a realização do cálculo e sua influência no movimento eletrônico se restringe apenas à atração entre suas cargas, resultando no seguinte Hamiltoniano (\hat{H}_{BO}):

$$\hat{H}_{BO} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{j=1}^N \sum_{i>j}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{B=1}^M \sum_{A>B}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

em que i e j referem-se aos elétrons e A e B aos núcleos atômicos; r_{ij} , à distância entre os elétrons i e j ; r_{iA} , à distância entre o elétron i e o núcleo A ; R_{AB} , à distância fixa entre os núcleos A e B ; Z_A e Z_B , aos números atômicos e m_A , às massas dos núcleos; enquanto que $\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{m_A}$ representa o operador energia

cinética dos núcleos; $\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2$, o operador cinética dos elétrons; $\sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}}$, o

No caso da DFT, método cuja variável central é a densidade eletrônica $\rho(r)$, a energia eletrônica total $E_{DFT}[\rho]$ é dada por:⁸⁵⁻⁸⁷

$$E_{DFT}[\rho] = T[\rho] + E_{XC}[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)dr_1dr_2}{r_{12}}$$

em que $T[\rho]$ indica a energia cinética do sistema de referência com elétrons não interagindo, $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)dr_1dr_2}{r_{12}}$ inclui a energia de repulsão Coulômbica, $\int \rho(r)v(r)dr$, a energia de atração em função do potencial externo dos núcleos e $E_{XC}[\rho]$, as energias de troca-correlação e ainda uma energia cinética residual resultado da diferença entre a energia cinética exata e a dos elétrons que não interagem.⁸⁵⁻⁸⁷

O principal problema no uso das equações DFT é o fato de não se conhecer o funcional exato para a energia de troca-correlação $E_{XC}[\rho]$ em sistemas moleculares. No início da década de 90 do século passado, Becke e outros autores apresentaram alguns funcionais híbridos que se tornariam bastante populares como o B3LYP,⁶ cuja energia de correlação e troca E_{XC}^{B3LYP} é representada por:⁸⁸

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_X^{LDSA} + a_0E_X^{exata} + a_X\Delta E_X^{B88} + a_C E_C^{LYP} + (1 - a_c)E_c^{VWN}$$

em que os coeficientes a_0, a_X, a_C foram obtidos por meio ajustes com resultados empíricos do banco de dados Gaussian 1 (G1)^{89,90}, alcançando-se os seguintes valores ótimos $a_0 = 0,20$, $a_X = 0,72$, $a_C = 0,81$;⁸⁸ E_X^{LDSA} indica a energia de troca com a aproximação da densidade de spin local (LDSA) para um sistema homogêneo de elétrons, E_X^{exata} , a energia de troca do determinante de Slater dos spin-orbitais, ΔE_X^{B88} , a correção do gradiente na energia de troca desenvolvida por Becke em 1988 com a aproximação do gradiente generalizado(GGA), E_C^{LYP} , o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr também desenvolvido com a GGA e E_c^{VWN} , o funcional de correlação Volko, Wilson e Nussair obtido por interpolações de cálculos com aproximações de fase randômica(RPA) de sistemas com a LDSA.^{85, 88, 91-93}

3.2. Otimização de geometrias

Os valores esperados que são obtidos com as equações anteriores não representam, muitas vezes, as energias de estruturas de equilíbrio, já que a

dependência paramétrica da função de onda eletrônica em relação à geometria na aproximação de Born-Oppenheimer^{83,84} abre a possibilidade de obtenção de diferentes energias para cada conjunto de coordenadas do sistema. Portanto, além do desenvolvimento de metodologias para os cálculos de energias, a implementação de algoritmos para a localização de estruturas estacionárias nos cálculos quânticos possuem grande relevância.

Uma superfície de energia $E(x_1, \dots, x_n)$ apresenta um ponto estacionário, caso suas derivadas em relação às coordenadas sejam nulas:^{94,95}

$$\frac{\partial E}{\partial x_i} = 0$$

para um sistema não linear de N núcleos, há $3N - 6$ variáveis independentes, já que os três graus de liberdade translacionais e os três rotacionais não mudam a energia. O vetor resultante das derivadas de $E(x_1, \dots, x_n)$ em relação às $3N - 6$ coordenadas é o vetor gradiente, g .^{94,95}

As estruturas estacionárias de interesse químico basicamente são os mínimos de energia e os pontos de sela de primeira ordem (estados de transição). Um mínimo de energia é caracterizado por todas as variáveis possuírem curvaturas positivas, ou seja, $\frac{\partial^2 E}{\partial x_i \partial x_j} > 0$, enquanto em um estado de transição, há uma e somente uma curvatura negativa. As derivadas segundas da energia com respeito às coordenadas normalmente são agrupadas em uma matriz, a matriz Hessiana (\overline{H}), cujos elementos são:^{94,95}

$$\overline{h}_{ij} = \frac{\partial^2 E}{\partial x_i \partial x_j}$$

Os métodos de busca de geometrias de equilíbrio utilizam fundamentalmente esses conceitos de derivadas por meio do vetor gradiente e da matriz Hessiana na localização de estruturas estacionárias. Essa busca é realizada de forma bastante eficiente pelas metodologias quasi-Newton, em que o vetor gradiente é calculado de forma exata, enquanto a Hessiana, de forma apenas aproximada.^{94,95}

Os procedimentos quasi-Newton assumem uma superfície de potencial quadrática e deste modo a expansão da energia em séries de Taylor em torno de um ponto x_0 pode ser truncada no termo de segunda ordem.^{94,95}

$$E(x) = E(x_o) + g^+(x - x_o) + \frac{1}{2}(x - x_o)^+ \overline{\overline{H}}(x - x_o)$$

definindo o termo E :

$$E = E(x) - E(x_o)$$

O requerimento de que o gradiente seja nulo e o fato de $E(x_o)$ ser uma constante impõem que $\frac{\partial E}{\partial x} = 0$, logo:

$$g + \overline{\overline{H}}(x - x_o) = 0$$

assim:

$$(x - x_o) = - \frac{g}{\overline{\overline{H}}}$$

$(x - x_o)$ é o vetor passo que indica a distância do deslocamento em relação a x_o . Esse procedimento de otimização é chamado de Newton-Rapshon (NR).^{94,95} A análise NR é facilitada pela diagonalização da matriz Hessiana por uma matriz unitária U :

$$U^T \overline{\overline{H}} U = L = \begin{pmatrix} l_1 & \dots & 0 & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & \dots & 0 & \dots & l_{3N-6} \end{pmatrix}$$

e o vetor passo passa a ser escrito como:

$$\nabla y = (\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_{3N-6}) = - \frac{g}{L}$$

sendo que cada projeção δ_i ao longo dos eixos principais é dada por:

$$\delta_i = \frac{g_i}{l_i}$$

em um estado estacionário todos g_i são nulos (na verdade, escolhe-se um valor limiar de gradiente, normalmente 10^{-5} a.u.), com $0 \leq l_1 \leq l_2 \dots l_{3N-6}$ para um mínimo de energia e $l_1 \leq 0 \leq l_2 \dots l_{3N-6}$ para um estado de transição.^{94,95}

Pontos estacionários com características diferentes são procurados com modificações da Hessiana por meio da introdução de um parâmetro de deslocamento ξ , em técnicas conhecidas como Hessianas aumentadas. Nesses procedimentos as dimensões e direção do vetor passo são controladas pelo parâmetro de deslocamento, sendo cada projeção definida de acordo com:^{94,95}

$$\delta_i = \frac{g_i}{l_i - \xi}.$$

As diversas técnicas de Hessianas ampliadas procuram escolher de forma ótima o parâmetro de deslocamento. O procedimento de Otimização de Função Racional (RFO) realiza essa escolha escrevendo a energia como uma expansão de uma função racional e no caso do tratamento de estados de transição, há um aperfeiçoamento com uma função racional particionada.^{94,95} A Aproximação Quadrática (QA) determina o parâmetro de deslocamento de forma que o tamanho do vetor passo seja igual ao raio verdadeiro (DXMAX) que descreve a região da superfície potencial onde a expansão de segunda ordem é válida.⁹⁴

Como relatado anteriormente, os procedimentos quasi-Newton utilizam uma matriz Hessiana aproximada, então, ao final de um cálculo de otimização é necessária a realização de uma Hessiana exata para a confirmação da natureza da estrutura encontrada. Os softwares de modelagem molecular não calculam a Hessiana de forma analítica para todas as metodologias, assim em alguns cálculos quânticos, essa matriz apenas é obtida numericamente.^{96,97}

Conforme a aproximação de uma superfície de potencial quadrática, as derivadas segundas da energia com respeito às coordenadas indicam as constantes de força de cada oscilador harmônico aproximado. Caso essas derivadas forem realizadas em coordenadas ponderadas em massa $\frac{\partial^2 E}{\sqrt{m_i m_j} \partial x_i \partial x_j}$, há a representação dos modos normais vibracionais. A raiz quadrada desses modos fornece a frequência angular ω de vibração, dividindo pela velocidade da luz e por 2π obtém-se o número de onda vibracional $\tilde{\nu}$.^{96,97}

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \left(\frac{\partial^2 E}{\sqrt{m_i m_j} \partial x_i \partial x_j} \right)^{1/2}$$

A análise dos números de onda descreve as características das estruturas estacionárias. Em um mínimo de energia todos os números de onda são reais e positivos, uma vez que todas as curvaturas são maiores que zero, e conseqüentemente suas raízes quadrada são positivas. Já em um estado de transição existe um número de onda imaginário, pois uma derivada segunda possui valor negativo, portanto, sua raiz quadrada é um número imaginário; os números de

onda restantes são valores reais positivos, porque as demais curvaturas são positivas.

Adicionalmente, a aproximação quadrática ou harmônica possibilita o cálculo da energia que corrige a vibração no estado fundamental das estruturas otimizadas, a energia harmônica do ponto zero (E_{ZPE}).⁹⁶⁻⁹⁹ Para um oscilador com frequência de vibração ν_i , essa energia é $\frac{1}{2}h\nu_i$, então, em um sistema com $3N-6$ modos vibracionais obtém-se que:

$$E_{ZPE} = \frac{1}{2}h \sum_{i=1}^{3N-6} \nu_i$$

3.3. Orbitais Naturais de Ligação (NBO)

Os spin-orbitais moleculares na descrição da função de onda de um sistema polieletrônico tanto na metodologia HF quanto na DFT estão delocalizados por todo o espaço. Porém transformações unitárias (combinação lineares entre os spin-orbitais moleculares) no determinante de Slater obtido nos cálculos de campo autoconsistente (SCF) não mudam o valor esperado da energia eletrônica, ou seja, esse determinante não é o único que pode representar o sistema estudado. Assim combinações adequadas entre spin-orbitais moleculares delocalizados (canônicos) são capazes de produzir spin-orbitais localizados equivalentes.^{100,101}

A análise de Orbitais Naturais de Ligação (NBO) é um dos modelos mais populares nos cálculos de orbitais moleculares localizados. A designação de natural para esses orbitais surge porque, assim como a definição de Löwdin, eles são autofunções da matriz densidade de primeira ordem reduzida $\rho(1)$, ou seja, eles diagonalizam a matriz densidade de primeira ordem $\Gamma(|1\rangle)$.¹⁰²⁻¹⁰⁶

Esses orbitais são obtidos basicamente por um processo de ortogonalização semelhante ao desenvolvido por Löwdin,¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ com a ressalva de que há ponderação da população (ocupação) w_i de cada orbital delocalizado ϕ_i nos cálculos de mínimos quadrados para associação de cada orbital localizado a um canônico de origem:¹⁰²

$$w_i = \iint \phi_i^*(x_1) \Gamma(|1\rangle) \phi_i(x_1) dv_1 dv_1$$

em que x_i representa as coordenadas tanto de spin (α ou β) como espaciais (r) do elétron em ϕ_i . O operador $\Gamma(1|1')$ é a matriz densidade de primeira ordem dada por:

$$\Gamma(1|1') = N \int \Psi^*(x_1, \dots, x_N) \Psi(x_1, \dots, x_N) dv_1 \dots dv_N$$

sendo N , o número de elétrons e Ψ , a função de onda antissimetrizada do sistema. A formação dos orbitais naturais de ligação segue as etapas: Primeiramente, o conjunto de funções base $\{g_s\}$ é ortogonalizado produzindo o conjunto dos orbitais atômicos naturais $\Theta_k^{(A)}$ (NAO), que são autofunções da matriz densidade de 1ª ordem no subespaço de Θ_k em determinado átomo A . Depois por meio de combinações lineares esses orbitais formam os orbitais naturais híbridos (NHO) h_A :¹⁰²⁻¹⁰⁴

$$h_A = \sum_k a_k \Theta_k^{(A)}$$

então da combinação linear de dois orbitais híbridos de átomos diferentes (A e B , por exemplo) surgem os orbitais naturais de ligação (NBO) Ω_{AB} , que descrevem as ligações químicas:^{103,104}

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B$$

os correspondentes orbitais naturais antiligantes Ω_{AB}^* também são obtidos:

$$\Omega_{AB}^* = a_A h_A - a_B h_B$$

no caso de pares isolados, os orbitais que ocupam são simples orbitais naturais híbridos h_A .

A inclusão de efeitos de delocalização eletrônica é realizada por meio da transferência de densidade de carga do tipo $\Omega_{AB} \rightarrow \Omega_{AB}^*$ com a formação de um conjunto de orbitais, denominados orbitais moleculares naturais localizados (NLMO) ω_i :¹⁰⁵

$$\omega_i = \Omega_i + [F_{i,j}/(\epsilon_i - \epsilon_j)] \Omega_j^*$$

em que ϵ_i é a energia do orbital Ω_i , ϵ_j , a energia de Ω_j^* e $F_{i,j}$, a perturbação eletrônica em função da delocalização da densidade eletrônica de acordo com a da Teoria de Perturbação, representada por:

$$F_{i,j} = \langle \Omega_i | \mathbf{H} | \Omega_j^* \rangle$$

A variação de energia envolvida nesse processo de transferência de carga é estimada pela correção de segunda ordem da Teoria de Perturbação $\Delta E_{i \rightarrow j}^{(2)}$ que para um orbital duplamente ocupado é dada por:¹⁰⁵

$$\Delta E_{i \rightarrow j}^{(2)} = -2 [\langle \Omega_i | \mathbf{H} | \Omega_j^* \rangle]^2 / (\epsilon_j - \epsilon_i)$$

Essas interações doador-aceptor entre os orbitais naturais de ligação são utilizadas na explicação de diversas observações em sistemas físico-químicos, por exemplo, elas indicam uma nova forma de racionalizar interações fracas como forças de van der Waals, ligações de hidrogênio.¹⁰²⁻¹⁰⁶

A análise NBO também apresenta um método para quantificação de interações qualitativamente bastante empregadas nos relatos científicos, porém com conceitos quantitativos incompletos, as interações estéricas.¹¹⁰

Normalmente, os efeitos estéricos são associados ao Princípio da Exclusão de Pauli, o qual acarreta a antissimetria da função de onda, cuja expressão quantitativa está no surgimento da energia de troca K .¹¹⁰

Em soluções do método de Hartree, em que a antissimetrização não é considerada, a função de onda Φ_H é representada apenas por um produto de spin-orbitais moleculares:¹¹⁰

$$\Phi_H = \chi_1\sigma(1)\chi_2\sigma(1)\dots\chi_N\sigma(1)$$

e a energia eletrônica de Hartree E_H é igual a energia Hartree-Fock E_{HF} , exceto pelo termo de troca:

$$E_H = E_{HF} - K$$

Como transformações unitárias no determinante de Slater não alteram o valor esperado da energia, o valor $E_{HFortho}$, energia obtida de um determinante com spin-orbitais ortogonalizados por uma transformação, é idêntica a E_{HF} . No entanto, no produto de Hartree Φ_H , a ortogonalização eleva a energia do produto de spin-orbitais moleculares ortogonais E_{Hortho} com respeito a E_H .¹¹⁰

Observou-se também que: $E_{Hortho} \cong E_{HF}$, portanto:

$$\begin{aligned} E_H &= E_{Hortho} - K \\ K &= E_{Hortho} - E_H \end{aligned}$$

ou seja, a repulsão de troca correlaciona-se com as diferenças energéticas entre orbitais ortogonais e não ortogonais.¹¹⁰

Os orbitais NBO são ortogonais, mas podem ser associados a um conjunto de precursores não ortogonais (PNBO), e assim, as interações estéricas são facilmente calculadas pela diferença:¹¹⁰ $K = E_{NBO} - E_{PNBO}$

3.4. Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM)

A análise de sistemas físico-químicos por meio de orbitais moleculares localizados, os quais são formados a partir de transformações unitárias do determinante de Slater, podem produzir resultados qualitativamente diferentes, já que essas transformações não são únicas.^{100,101} A densidade eletrônica $\rho(r)$ apresenta essa invariância a transformações unitárias, assim, juntamente com o fato $\rho(r)$ ser um observável, cujos dados experimentais são obtidos por difração de Raios X, os estudos da densidade eletrônica constituem uma descrição mais adequada das características de um sistema.^{100,101,111,112}

Bader e colaboradores foram os pioneiros em examinar a topologia das densidades eletrônicas de compostos desenvolvendo a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).^{111,112}

Nessa formulação avalia-se a distribuição de carga em um sistema molecular, especialmente em pontos extremos, ou seja, onde o gradiente de densidade se anula, chamados de pontos críticos (CP):

$$CP \rightarrow \nabla \rho = 0$$

A curvatura dos pontos críticos ($\nabla^2 \rho$) caracterizam os componentes que definem a estrutura molecular. Normalmente, as curvaturas nas três direções definem o tipo de ponto crítico e eles são agrupados da seguinte forma:^{111,112}

(3,-3) – todas curvaturas são negativas e CP é definido como atrator nuclear (NA)

(3,-1) – duas curvaturas são negativas e uma é positiva e CP é definido como um ponto crítico de ligação (BCP)

(3,1) – uma curvatura é negativa e duas são positivas, CP é definido como um ponto crítico anel (RCP)

(3,3) – todas curvaturas são positivas e CP é definido como um ponto crítico gaiola (CCP).

Os pontos NA são máximos locais e localizam-se nas posições dos núcleos atômicos refletindo a dominância da força de atração elétron-núcleo sobre a distribuição de carga. Os pontos (3-1) são pontos de sela, nos quais originam pares de gradientes que se iniciam no ponto e terminam nos atratores, definindo, portanto, trajetórias que ligam os núcleos. Nesses pontos, $\rho(r)$ é máxima nas direções perpendiculares a essas trajetórias, caracterizando um acúmulo de densidade de

carga entre os núcleos, condição necessária para estarem unidos, por isso eles são definidos como pontos de ligação.^{111,112}

A natureza da interação química da interação em um BCP é definida pela magnitude do Laplaciano $\nabla^2\rho$. Como já citado $\rho(r)$ está em um máximo $\nabla^2\rho < 0$ nas direções perpendiculares ao caminho que liga os núcleos em um BCP, ou seja, a densidade está concentrada na superfície interatômica. Porém como BCP é um ponto de sela, $\rho(r)$ está em um mínimo na direção que liga os atratores $\nabla^2\rho > 0$, sendo, portanto, dispersa ao longo dessa linha de interação. Deste modo, os tipos de interações são resultado da competição entre concentração e expansão da densidade eletrônica nas diferentes direções do BCP.^{106,107}

Interações covalentes são caracterizadas por Laplacianos negativos e com valores altos em magnitude, resultando em alta concentração de $\rho(r)$ no ponto crítico; já em interações iônicas, ligações de hidrogênio, van der Waals, $\nabla^2\rho$ possui pequena magnitude em todas as direções, ocorrendo uma dominância da curvatura positiva, ou seja, o Laplaciano é positivo com magnitude baixa, e assim há uma dispersão da densidade eletrônica $\rho(r)$, a qual apresenta pequenos valores no BCP.^{111,112} Essas informações trazidas pela QTAIM representam uma ferramenta indispensável na análise das interações nas estruturas dos compostos.

4. Procedimento Experimental

4.1. Sistemas Computacionais

Utilizou-se o *software* de estrutura eletrônica PC GAMESS/Firefly (versões 7.1.F, 7.1.G e 8.0.0) para a realização dos cálculos: otimizações geométricas, interações doador-acceptor (NBO versão 5.G incluída com senha), matriz Hessiana, Coordenadas de Reação Intrínseca (IRC).¹¹³⁻¹¹⁵ Parâmetros da Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM) foram gerados pelo programa AIMAll (versão 13.05.06).¹¹⁶

As visualizações e desenhos de estruturas, orbitais, coordenadas de reação foram realizados com os programas wxMacMolPlt (versão 7.4.4), ACD/ChemSketch (versão 8.17) e Gabedit (versão 2.3.1).; enquanto as sobreposições entre as estruturas, feitas com os *softwares* Hyperchem (versão 5.01) e QMol.¹¹⁷⁻¹²¹

As estruturas cristalográficas, quando disponíveis, constituíram as geometrias iniciais fornecidas para os cálculos. Na ausência daquelas, usaram-se os programas de visualização e de sobreposição citados para gerar tais geometrias.

4.2. Nível de teoria

Empregou-se o método de Hartree-Fock (HF) no estudo das reações de sulfonilação (mesilação e tosilação) com um conjunto de base (STO-3G**),^{83,84,122-124} ou seja, cada função tipo Slater é representada pela combinação linear de 3 funções gaussianas primitivas, além de funções de polarização serem adicionadas em todos os átomos.

Nas outras pesquisas, utilizou-se a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional híbrido B3LYP,⁸⁸ enquanto o conjunto de base foi o mesmo (STO-3G**).¹²²⁻¹²⁴

4.3. Aproximações, algoritmos e critérios de convergência

Usou-se a densidade de probabilidade ($|\psi|^2$), com valor limiar de 10^{-5} au, como critério de convergência nos cálculos com procedimento de campo autoconsistente (SCF).^{113,114}

A Aproximação Quadrática (QA)⁹⁴ foi o algoritmo empregado nas otimizações das estruturas estacionárias (complexos ativados, mínimos) com valor limiar de gradiente de 10^{-5} au.

Aplicou-se o algoritmo de Gonzalez e Schelegel de segunda ordem (GS 2)¹²⁵ nos cálculos das Coordenadas de Reação Intrínseca, utilizando um gradiente de convergência 10^{-5} au para cada ponto e uma distância de 0,2 au entre pontos consecutivos.

A análise vibracional foi feita utilizando a aproximação harmônica. A matriz das derivadas de segunda ordem da energia potencial em relação às coordenadas atômicas (Hessiana) foi determinada analiticamente nos cálculos HF, já nos estudos DFT, essa foi calculada numericamente com deslocamentos de 0,001 au em ambas direções cartesianas, positiva e negativa. O fator de escala das frequências dos modos normais foi 1. Verificou-se a natureza das estruturas estacionárias pelos valores dessas frequências (mínimo = todos reais; estado de transição = um imaginário e os demais reais).^{113,114}

A aproximação harmônica também foi empregada no cálculo da correção da energia do ponto zero (ZPE). Usou-se essa aproximação juntamente com as de rotor rígido e gás ideal na avaliação das propriedades termodinâmicas e cinéticas a 298,15 K e 1 atm.^{113,114}

4.4. Parâmetros moleculares

As principais interações foram verificadas e suas energias de estabilização, calculadas de acordo com as formulações contidas no modelo dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO).^{102-106,110} Os Pontos Críticos de Ligação (BCP) foram determinados conforme a QTAIM.^{111,112}

As análises de populações de elétrons e cargas parciais seguiram as propostas da Análise da População Natural (NPA)¹⁰² também proporcionadas pelo modelo NBO.^{102-106,110} Calcularam-se as ordens de ligações pelo modelo de Wiberg.¹²⁶

5. Resultados e Discussões

5.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação

Utilizou-se a seguinte nomenclatura para as espécies analisadas:

- **1-OH:** Composto (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol [Figura 1.6]
- **1-OHTosil:** Complexo ativado da tosilção do (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol.
- **1-OHMesil:** Complexo ativado da mesilação do (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-diidro-2H-piran-3-ol.

De acordo com o caminho reacional comumente relatado na literatura, a transformação de um álcool em um éster sulfonato consiste em uma substituição nucleofílica do cloro pela hidroxila, seguida pela remoção do próton por uma base de Lewis presente no sistema [Figura 5.1]. Alguns estudos sugerem que a utilização de bases mais fortes que a piridina, como trietilamina, em mesilações acarreta a abstração do próton da metila formando um sulfeno [Figura 5.2] em uma etapa precedente ao ataque da hidroxila [Figura 5.3].^{1,4,13}

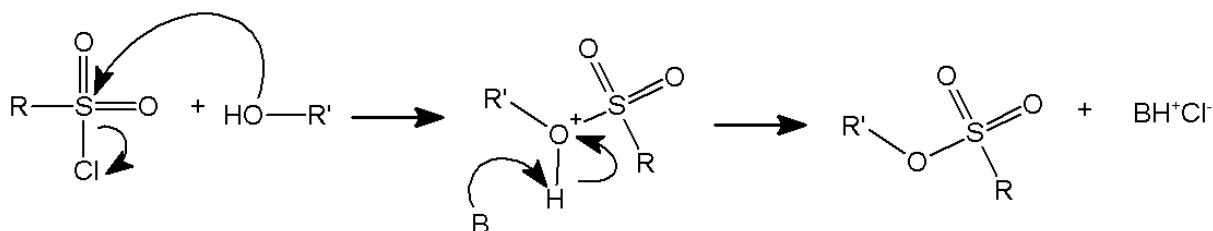


Figura 5.1. Mecanismo tradicional da sulfonilação de um álcool

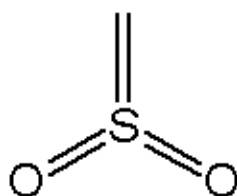


Figura 5.2. Sulfeno formado em mesilações com bases mais fortes que a piridina.

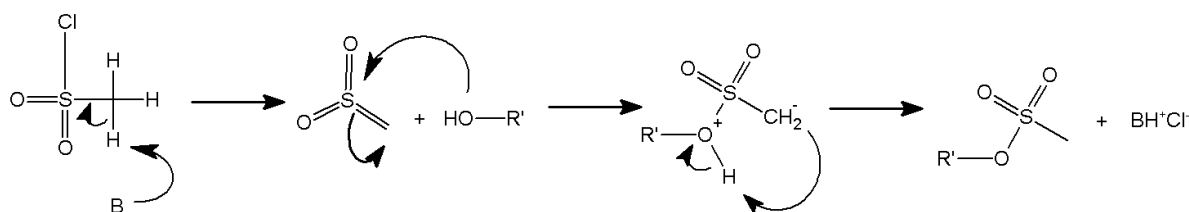


Figura 5.3. Mecanismo proposto para mesilação utilizando base relativamente forte com a presença de um sulfeno intermediário.

Uma vez que as reações foram realizadas com piridina, que é uma base relativamente fraca para esse sistema, as análises basearam-se somente no mecanismo tradicional constituído de duas etapas: substituição nucleofílica cloreto/hidroxila e abstração do próton, como acima mencionado. Com isso, considerou-se a primeira etapa como a etapa determinante da velocidade da sulfonilação.

Essa aproximação manifesta-se bastante razoável e consistente, pois o passo seguinte representa uma transferência próton e esse processo é normalmente muito rápido. Assim, o estudo essencialmente enfatizou as propriedades físico-químicas dos complexos ativados da etapa de substituição nucleofílica do mecanismo tradicional.

Foi observado experimentalmente que, nas mesmas condições reacionais, **1-OH** é passível de mesilação, mas não, de tosilção.¹⁴

Ambas as reações possuem energias livres de ativação semelhantes, assim as diferenças em suas propriedades cinéticas estão na velocidade (ou frequência de vibração) que os complexos ativados alcançam e passam o estado de transição em direção aos produtos e na probabilidade de não retornarem (coeficiente de transmissão) aos reagentes.

As estruturas mais estáveis dos complexos ativados, **1-OHTosil** ($\tilde{\nu}=86,0i \text{ cm}^{-1}$) **1-OHMesil** ($\tilde{\nu}=104,0i \text{ cm}^{-1}$), que foram obtidas após a otimização de diversas conformações (diferentes orientações do anel indol, diferentes ângulos de ataques), são bastante similares, com o cloro fazendo interações secundárias S...Cl e ligações de hidrogênio fracas C-H...Cl [Figura 5.4 e Tabela 5.1].

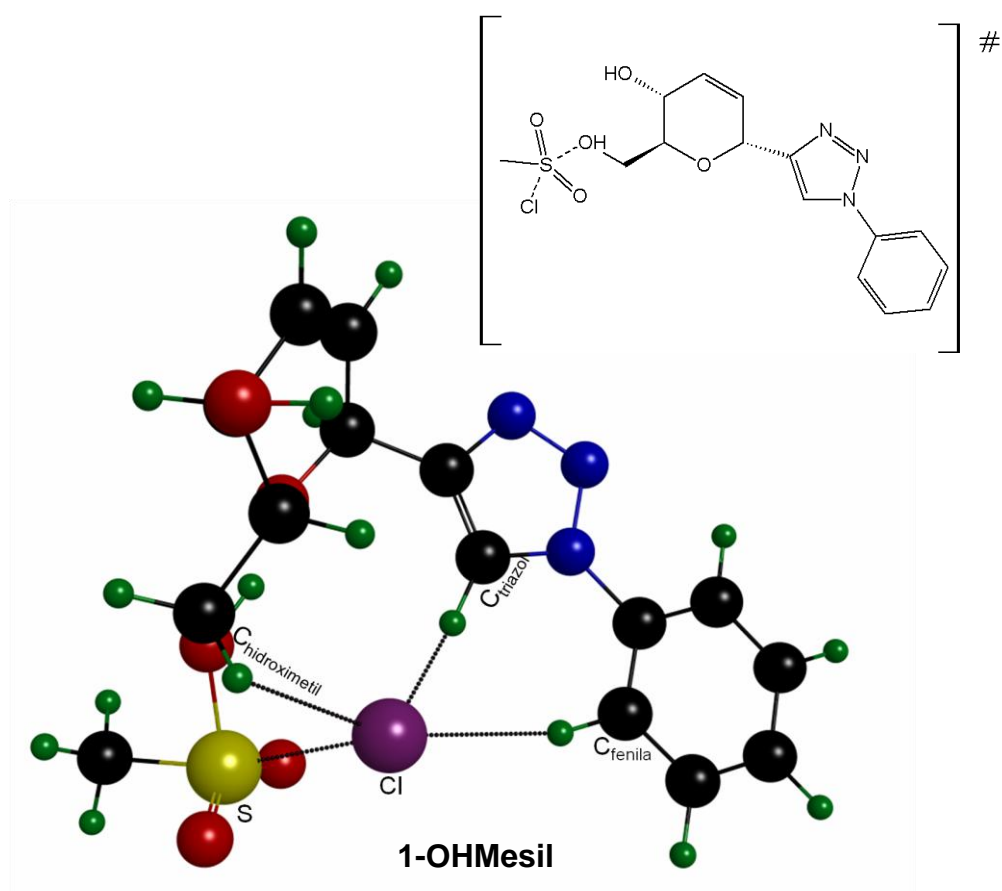
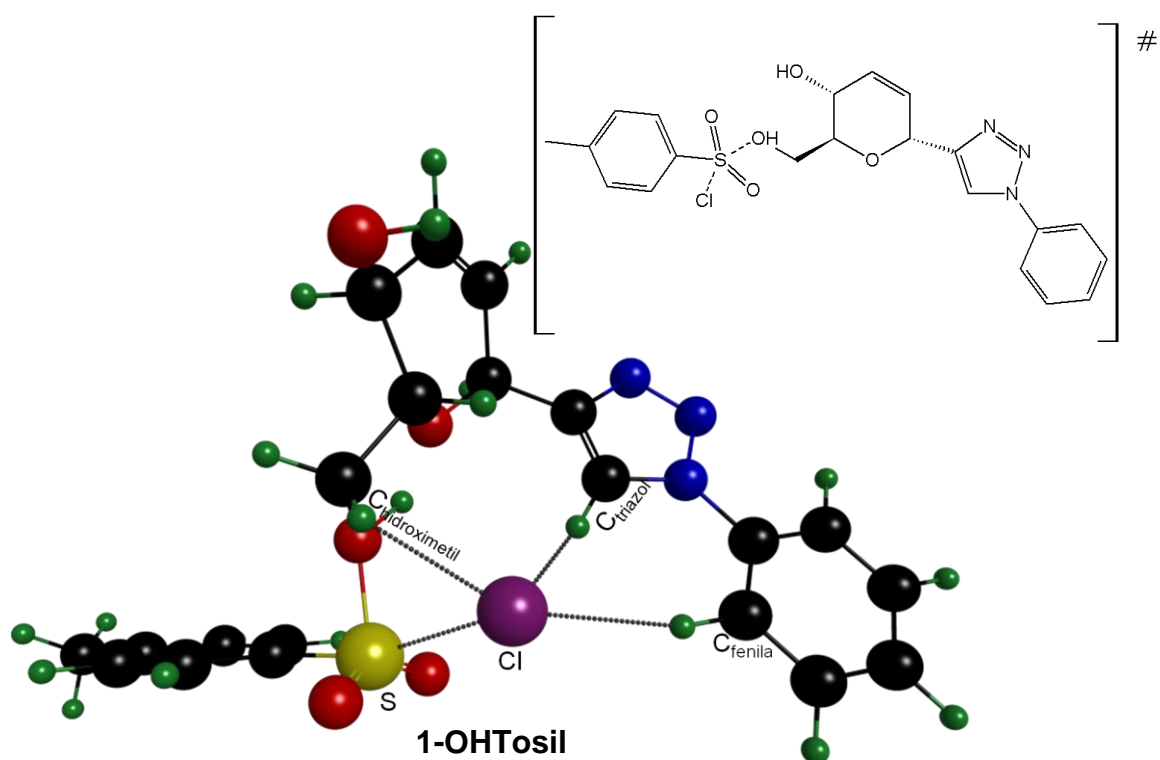


Figura 5.4. Complexos ativados das reações de sulfonilação do composto **1-OH** otimizados com o nível de teoria HF/STO-3G**.

Tabela 5.1. Parâmetros geométricos e energias das interações intramoleculares nos complexos ativados das sulfonilações

1-OHTosil					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO /kcal.mol ⁻¹
S...Cl		2,44			-12,2
C _{triazol} -H...Cl	1,10	3,09	2,00	171,2	-4,1
C _{fenila} -H...Cl	1,08	3,68	2,62	166,0	-1,8
C _{hidroximetil} -H...Cl	1,09	2,98	2,54	102,6	-1,4
1-OHMesil					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO /kcal.mol ⁻¹
S...Cl		2,50			-10,3
C _{triazol} -H...Cl	1,11	3,05	1,95	172,4	-5,9
C _{fenila} -H...Cl	1,08	3,64	2,58	166,0	-2,0
C _{hidroximetil} -H...Cl	1,09	2,97	2,51	103,6	-1,7

A competição entre essas forças é determinante para a ocorrência da sulfonilação, pois enquanto interações S...Cl contribuem para a retenção do cloro, se opondo ao movimento do complexo ativado para formação no caminho reacional, as ligações de hidrogênio C-H...Cl favorecem o rompimento da ligação química enxofre-cloro (S-Cl) para a formação dos produtos éster sulfonato e íon cloreto (Cl⁻).

O modelo de Orbitais Naturais de Ligação (NBO) fornece dados de energia de estabilização dessas interações. Observa-se que enquanto na estrutura **1-OHTosil**, a interação S...Cl possui uma estabilidade em torno de 5,0 kcal.mol⁻¹ maior que a soma das estabilidades das três ligações de hidrogênio C-H...Cl, no complexo ativado **1-OHMesil**, essas exibem praticamente a mesma energia [Tabela 5.1].

Comparando as interações correspondentes entre as estruturas dos estados de transição, observa-se que S...Cl apresenta maior estabilidade no complexo **1-OHTosil** com uma diferença energética de aproximadamente 2,0 kcal.mol⁻¹ com relação ao **1-OHMesil**. No sistema de ligações de hidrogênio C-H...Cl ocorre a inversão da ordem de forças, mas permanece a mesma diferença de energia, ou seja, essas ligações de hidrogênio são mais estáveis em torno de 2,0 kcal.mol⁻¹ em **1-OHMesil** com relação a **1-OHTosil** [Tabela 5.1].

Esses resultados evidenciam que há um maior impedimento para substituição do cloreto na tosilação. As Coordenadas de Reação Intrínseca (Intrinsic Reaction Coordinate, IRC) reforçam essa proposição visto que, após os caminhos reacionais alcançarem estruturas estacionárias de acordo com os critérios de convergência estipulados, a distância S-Cl é significativamente menor na tosilação [Tabela 5.2 e Figura 5.5].

Tabela 5.2. Análises QTAIM e NBO nas estruturas finais das coordenadas de reação

QTAIM			
BCP	S...Cl/Å	ρ /a.u.	$\Delta^2\rho$ /a.u.
Tosilação	3,24	$7,7 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-2}$
Mesilação	5,02	---	----
NBO			
Transferência de carga / $n_{Cl} \rightarrow \sigma^*_{S-C}$	S...Cl/Å	Energia NBO /kcal.mol ⁻¹	
Tosilação	3,24	-2,0	
Mesilação	5,02	----	

Análises topológicas com a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) apontam um ponto crítico de ligação (Bond Critical Point, BCP) entre o enxofre e o cloro na estrutura final da IRC na tosilação. Esse BCP contém os parâmetros: densidade eletrônica (ρ) de magnitude pequena e Laplaciano ($\nabla^2\rho$) positivo com valor também pequeno, que são indicadores de uma interação secundária S...Cl. Apesar da distância S-Cl ser relativamente grande (3,24 Å) essa interação ainda contribui com aproximadamente 2,0 kcal.mol⁻¹ [Tabela 5.2 e Figura 5.5]. Assim, esta interação é preponderante ao longo de toda a coordenada reacional impossibilitando o prosseguimento da tosilação.

No caso da mesilação, a estrutura final da IRC exhibe esses átomos bastante afastados, distância S-Cl de 5,02 Å, sem quaisquer interações segundo os estudos QTAIM e NBO [Tabela 5.2 e Figura 5.5], indicando que a substituição nucleofílica hidroxila/cloreto se completa via **1-OHMesil**.

Deste modo, a velocidade do complexo ativado **1-OHMesil** para formação dos produtos é capaz de superar a retardação da interação S...Cl, uma vez que esta é compensada pelas ligações de hidrogênio C-H...Cl, propiciando a ocorrência da mesilação; enquanto que a vibração de **1-OHTosil**, cerca de 20% menor em valores absolutos do que a de **1-OHMesil**, não é suficiente para

sobrepujar a oposição de interação S...Cl, já que neste sistema, esta interação possui uma estabilidade maior que as ligações de hidrogênio C-H...Cl em aproximadamente $5,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, fato que também contribui para o aumento da probabilidade de retorno, impedindo, conseqüentemente, a completude da reação de tosilção.

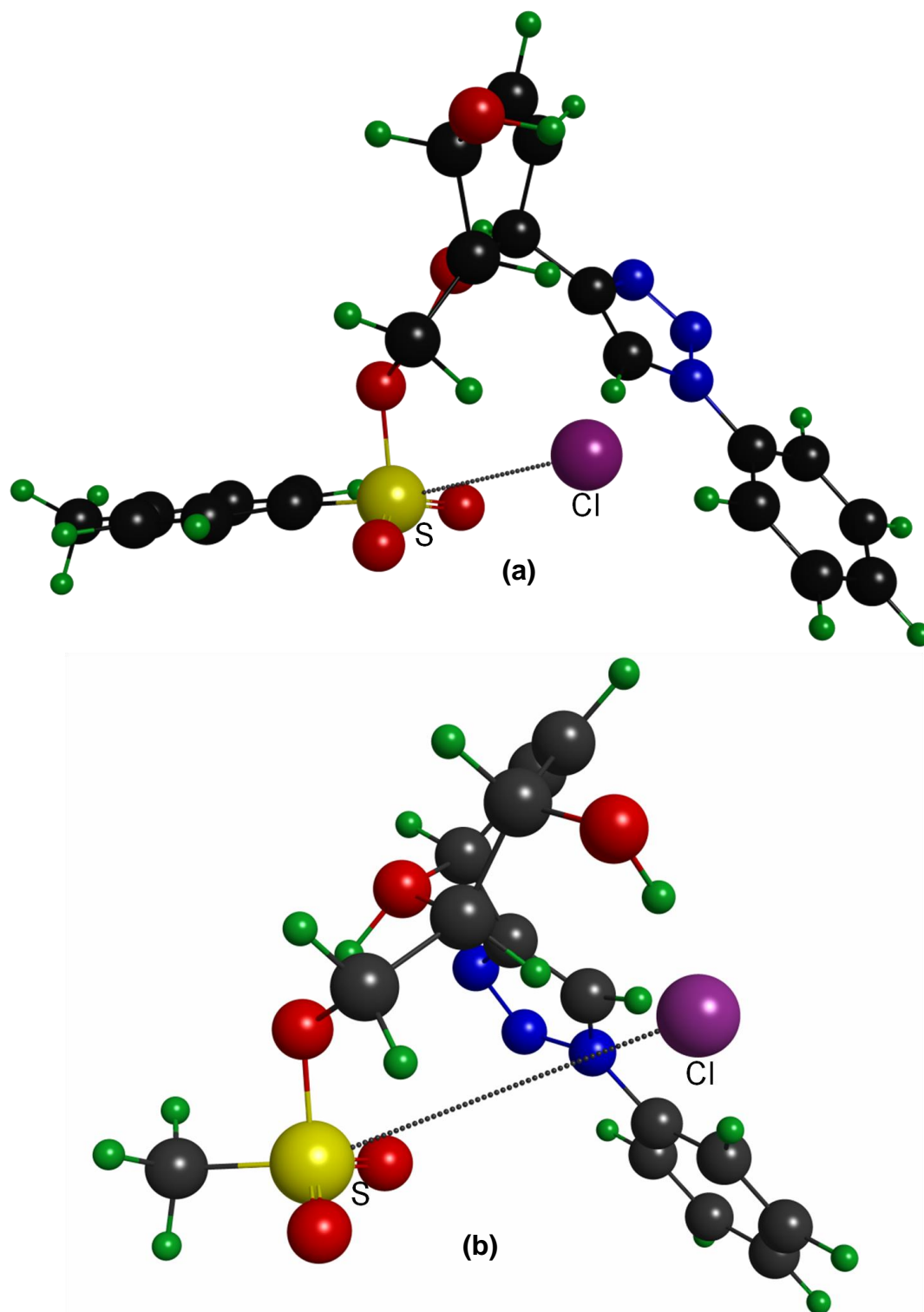


Figura 5.5. Estruturas das IRC: **(a)** Tosilação – após 426 passos, S...Cl = 3,24 Å; **(b)** Mesilação – após 352 passos, S...Cl = 5,02 Å.

5.2. Click Chemistry: Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino

Utilizou-se a seguinte nomenclatura para as espécies analisadas:

- **4-triazol:** Composto 1-benzil-4-(butiltelânil)-5-(fenil)-1H-1,2,3-triazol
- **5-triazol:** Composto 1-benzil-5-(butiltelânil)-4-(fenil)-1H-1,2,3-triazol

Nesse estudo, dados obtidos de difração de Raios X (DRX) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) apontam que reações entre azidas orgânicas e organotelânil(alquinos) geram seletiva e rapidamente triazóis em que organotelânil ocupa a posição 5 dos anéis.³⁰ Para entender estes resultados empíricos, cálculos teóricos foram realizados tanto para o composto **4-triazol** quanto para o **5-triazol**, que são os possíveis produtos da cicloadição entre a benzil azida e o [(butiltelânil)etnil]benzeno [Figura 5.6].

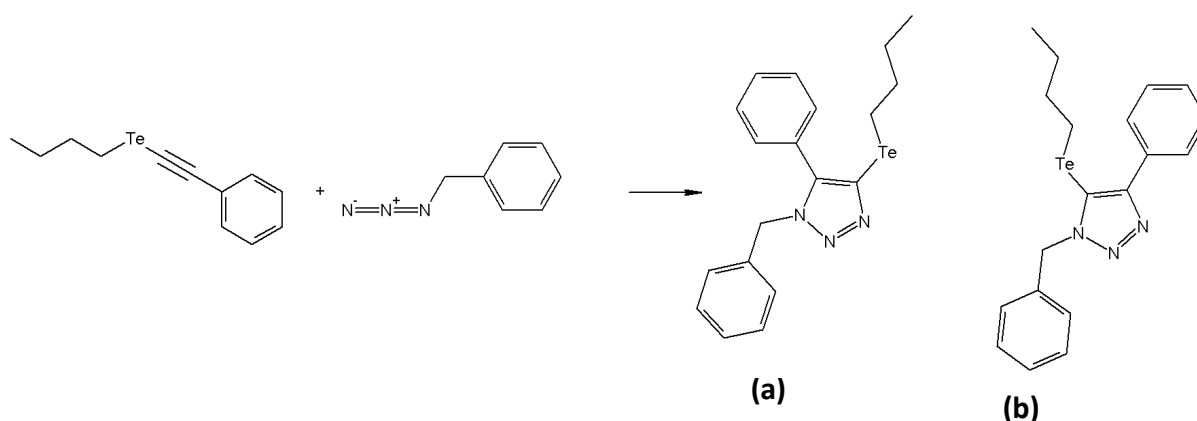


Figura 5.6. Cicloadição escolhida para estudos das estabilidades dos possíveis produtos: **(a) 4-triazol;** **(b) 5-triazol.**

Ambos produtos são aproximadamente $100 \text{ kcal.mol}^{-1}$ mais estáveis que os reagentes [Tabela 5.3 e Figura 5.7], mostrando que há uma elevada *driving force* química para a ocorrência da cicloadição, fato que apoia a inclusão do sistema no modelo *Click Chemistry*.

Tabela 5.3. Energia relativa (kcal.mol^{-1}) dos reagentes e produtos da cicloadição

Composto	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
5-triazol	0,0	0,0	0,0
4-triazol	2,7	2,7	2,6
Regentes	100,9	98,8	102,9

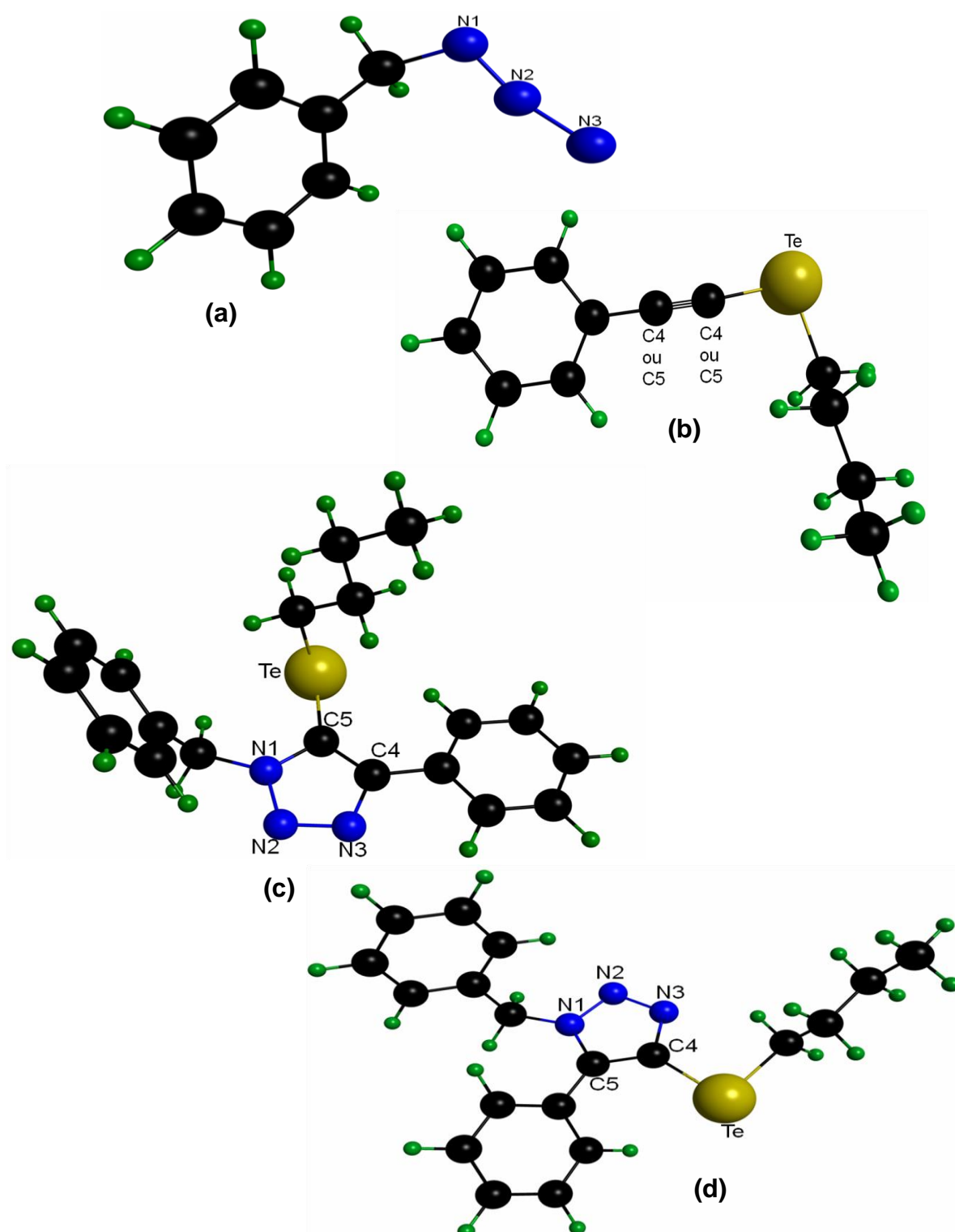


Figura 5.7. Reagentes e produtos da cicloadição otimizados com o nível de teoria B3LYP/STO-3G**: (a) benzilazida; (b) [(butiltelanyl)etnil]benzeno; (c) 5-triazol; (d) 4-triazol.

O produto **5-triazol** possui energia aproximadamente $3,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ menor que seu isômero **4-triazol** [Tabela 5.3]. Apesar do **5-triazol** apresentar um maior impedimento estérico em função de que o substituinte *n*-butiltelureto está comprimido entre anéis fenila [Tabela 5.4], o Te realiza interações C-H...Te bastante estáveis – energia em torno de $8,0$ e $4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ - [Tabela 5.5] que superam a desestabilização provocada pelos efeitos estéricos mais pronunciados. Ligações de hidrogênio C-H...N e C-H... π também contribuem para a estabilização do **5-triazol**. No **4-triazol**, há também a presença dessas interações C-H...Te, C-H...N e C-H... π , porém são bastante fracas quando comparadas com aquelas do **5-triazol** [no **5-triazol** fornecem cerca de $16,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de estabilidade, e somente $10,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ no **4-triazol**, Figuras 5.8, 5.9 e Tabela 5.5].

Tabela 5.4. Análise NBO da energia de Troca Estérica entre os substituintes dos anéis triazol

Isômero	$\Delta K/\text{kcal.mol}^{-1}$
5-triazol	2,0
4-triazol	0,0

Tabela 5.5 Parâmetros geométricos e energias das interações intramoleculares nos triazóis

5-triazol					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	$\angle \text{DHA}/^\circ$	NBO/ kcal.mol^{-1}
C8-H8...N2	1,10	3,15	2,39	124,8	-1,7
C14-H14...N3	1,10	2,86	2,44	101,2	-1,0
C18-H18...Te	1,10	3,60	2,69	140,3	-8,4
C6-H6a...Te	1,11	3,48	2,83	117,2	-4,3
C20-H20a...Cg1	1,10	4,56	3,49	165,1	-1,0
4-triazol					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	$\angle \text{DHA}/^\circ$	NBO/ kcal.mol^{-1}
C8-H8...N2	1,10	3,28	2,52	125,4	-0,9
C20-H20a...N3	1,11	3,05	2,21	130,2	-4,6
C18-H18...Te	1,10	3,46	2,74	122,7	-2,6
C14-H14...Cg1	1,09	4,42	3,34	166,8	-2,3

Cg1: Centróide do anel fenila C7-C8-C9-C10-C11-C12

Correlacionando os dados da Modelagem Molecular e os espectroscópicos, observa-se que os triazóis com o substituinte organotelânio ligado na posição 5, os quais foram obtidos exclusivamente nessas condições de síntese, são os produtos termodinâmicos das cicloadições. Deste modo, as reações entre organotelânio-alquinos e azidas orgânicas podem ser classificadas como Reações *Click*, pois, além da velocidade, seletividade e elevada *driving force* para a ocorrência da síntese, formam-se os triazóis com maior diferença de potencial químico com relação aos reagentes, ou seja, os produtos mais estáveis.

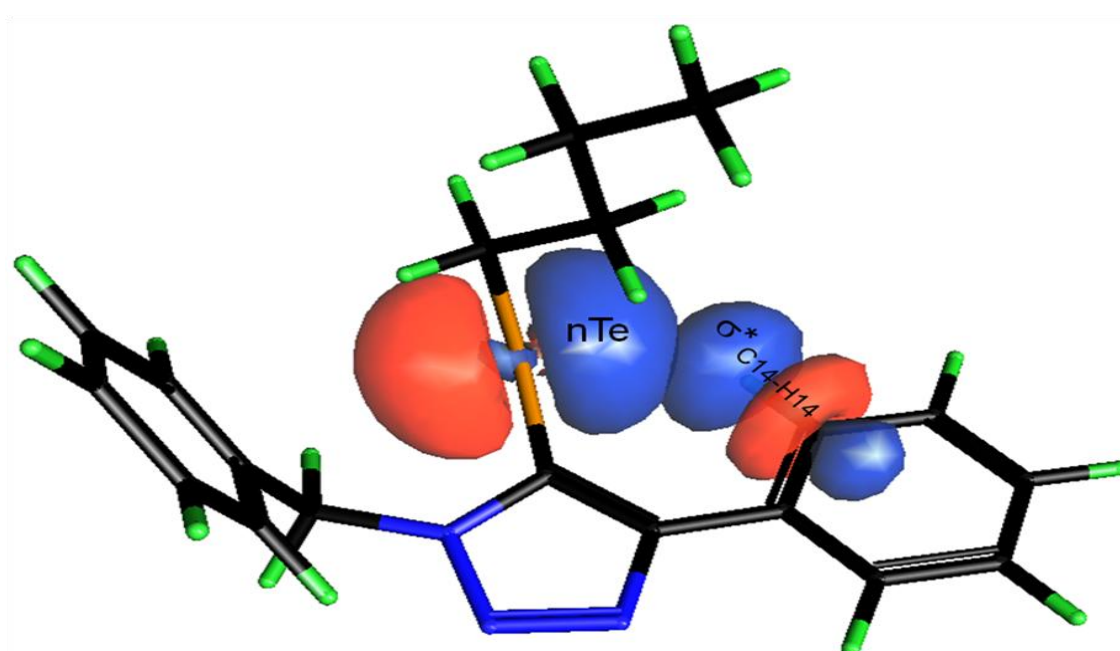


Figura 5.8. Interação C-H...Te racionalizada no modelo NBO pela transferência de carga $n_{Te} \longrightarrow \sigma_{C-H}^*$. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

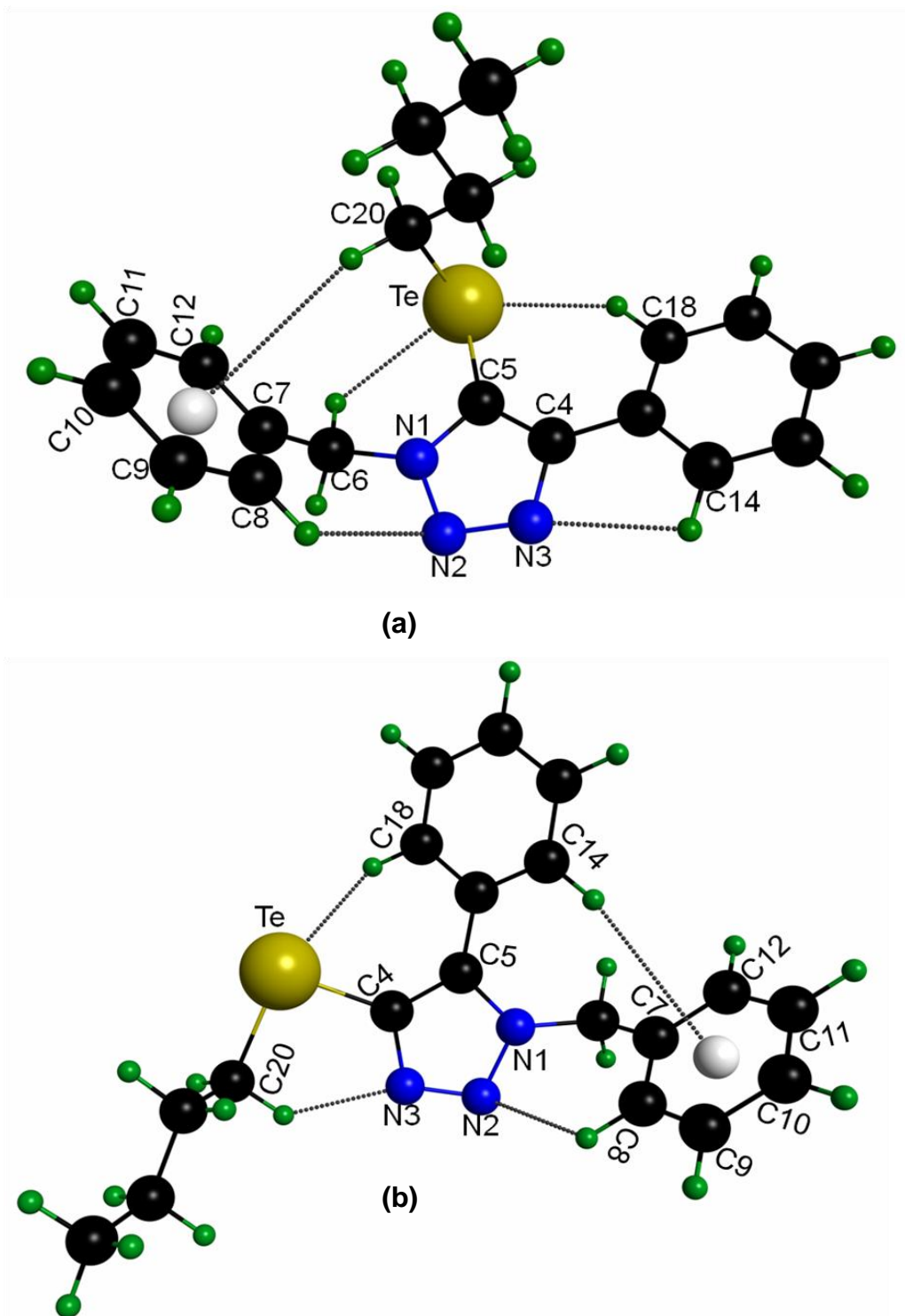


Figura 5.9. Principais interações estabilizadoras nas estruturas de: (a) 5-triazol; (b) 4-triazol.

5.3. Compostos com anéis de 7 e 9 membros

Utilizou-se a seguinte nomenclatura para as espécies analisadas:

- **7-ciclo:** Composto 6-(2-hidroxiopropi-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) .
- **9-ciclo:** Composto 5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil)oxonano-2,6-diona.
- **71, 72, 73 ,74:** Quatro conformações obtidas da otimização do **7-ciclo**.
- **91, 92, 93 ,94:** Quatro conformações obtidas da otimização do **9-ciclo**.

A elucidação das conformações e configurações relativas dos anéis foi orientada pela correlação entre as análises de resultados de experimentos de RMN, 1D-NOESY, e de Modelagem Molecular. Uma vez que os fenômenos NOE proporcionam informações de interações espaciais entre os átomos, os estudos computacionais procuraram quantificar essas interações por meio de cálculos da Energia de Troca Estérica de pares de orbitais de acordo com modelo NBO.

Realizou-se uma procura de geometrias similares [Figura 5.10] no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD)⁷⁷ a fim de se simplificar e racionalizar a atribuição adequada das conformações moleculares. As estruturas encontradas foram sobrepostas e selecionaram-se aqueles anéis em que havia contrastes conformacionais significativos. Esses foram utilizados como geometrias iniciais (*input*) para os cálculos quânticos.

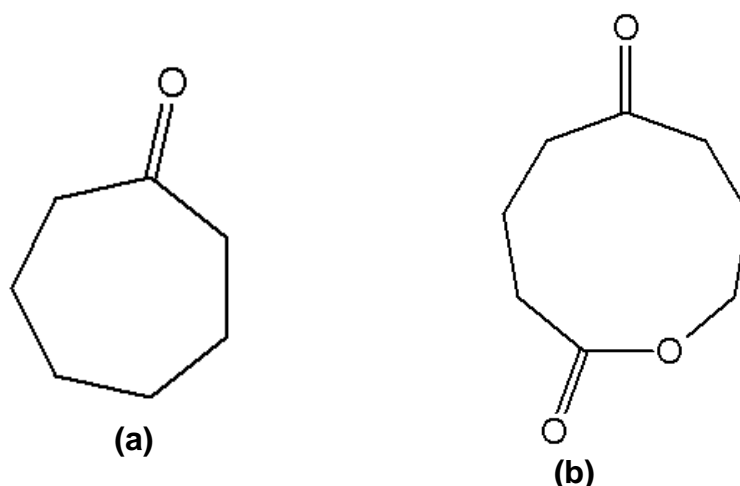


Figura 5.10. Estruturas genéricas utilizadas na pesquisa no CSD⁷⁷:
(a) 7 membros; (b) 9 membros.

A pesquisa no CSD⁷⁷ forneceu basicamente duas conformações distintas para os anéis [Figuras 5.11 e 5.12]: cadeira (C) e barco (B) para compostos tipo **7-Ciclo**; e cadeira-cadeira torcida (TCC) e barco-barco (BB) para os tipo **9-ciclo**

[Anexo I]. A otimização das coordenadas atômicas dessas formas conduziram a quatro estruturas de mínimo de energia em cada composto [Figuras 5.13 e 5.14].

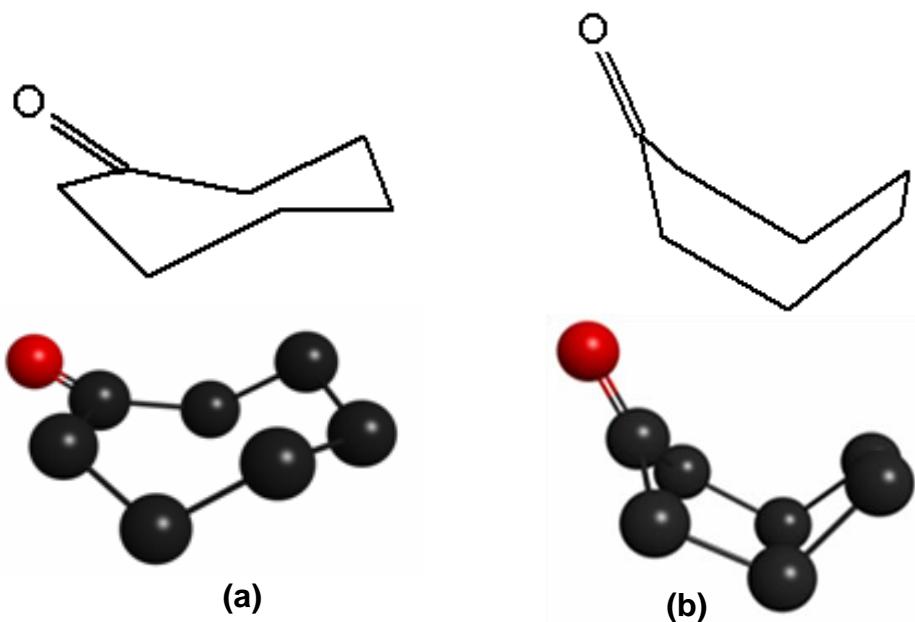


Figura 5.11. Estruturas encontradas no CSD para ciclo de 7 membros: **(a)** cadeira (C); **(b)** barco (B).

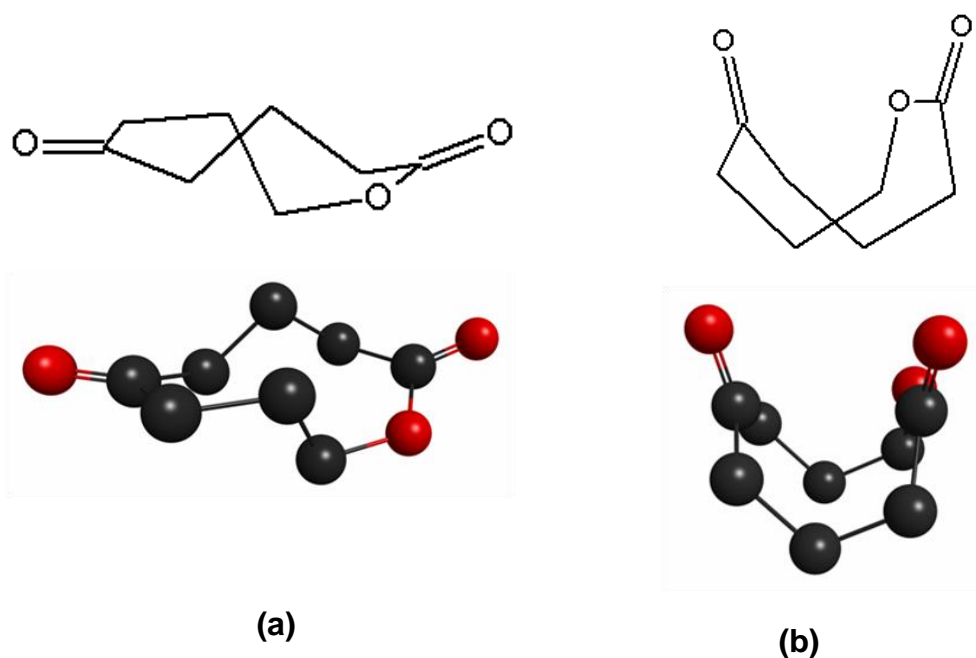


Figura 5.12. Estruturas encontradas no CSD para ciclo de 9 membros: **(a)** cadeira-cadeira torcida (TCC); **(b)** barco-barco (BB).

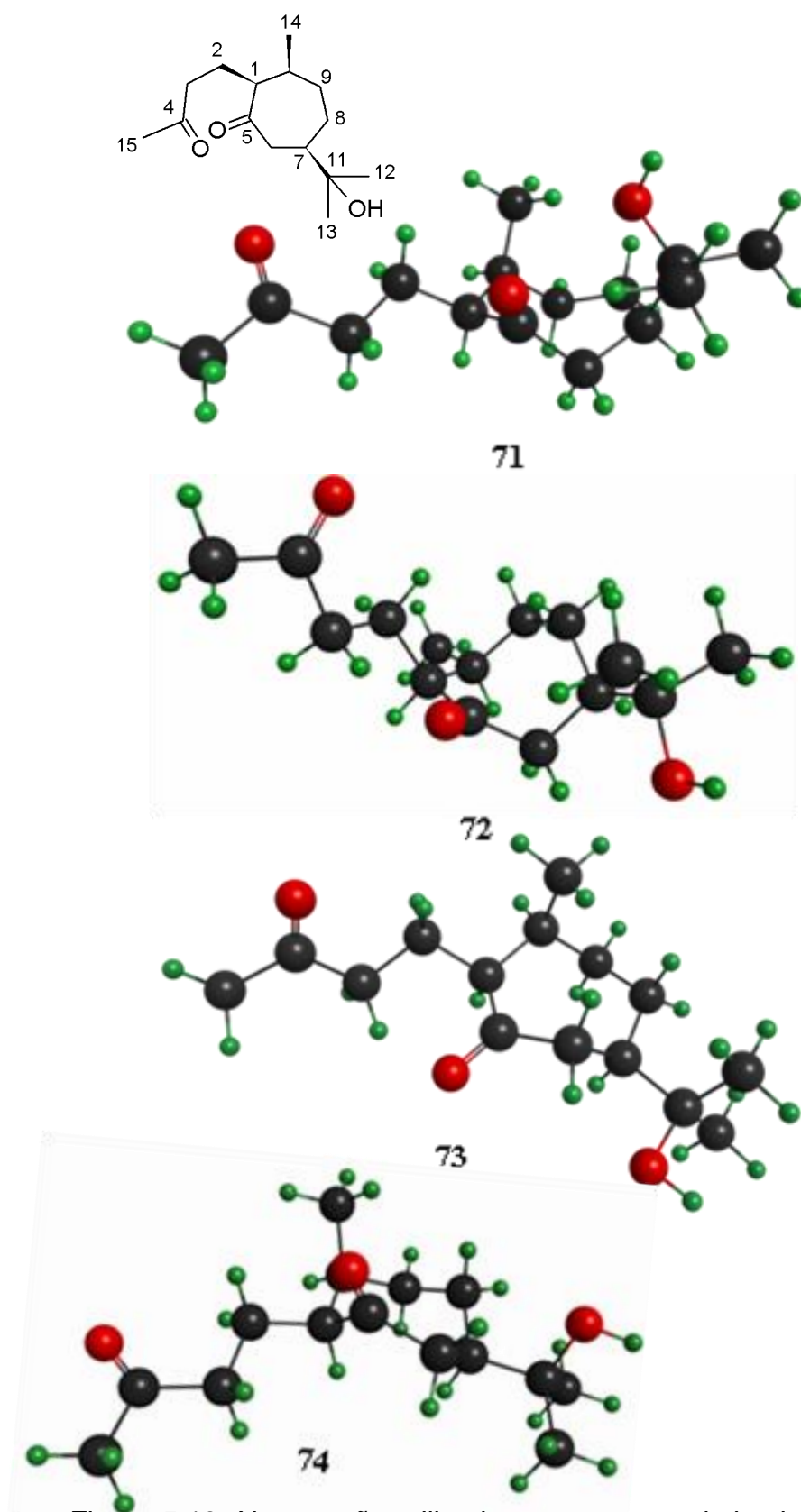


Figura 5.13. Numeração utilizada e estruturas otimizadas para o composto **7-ciclo** com nível de teoria B3LYP/STO-3G**.

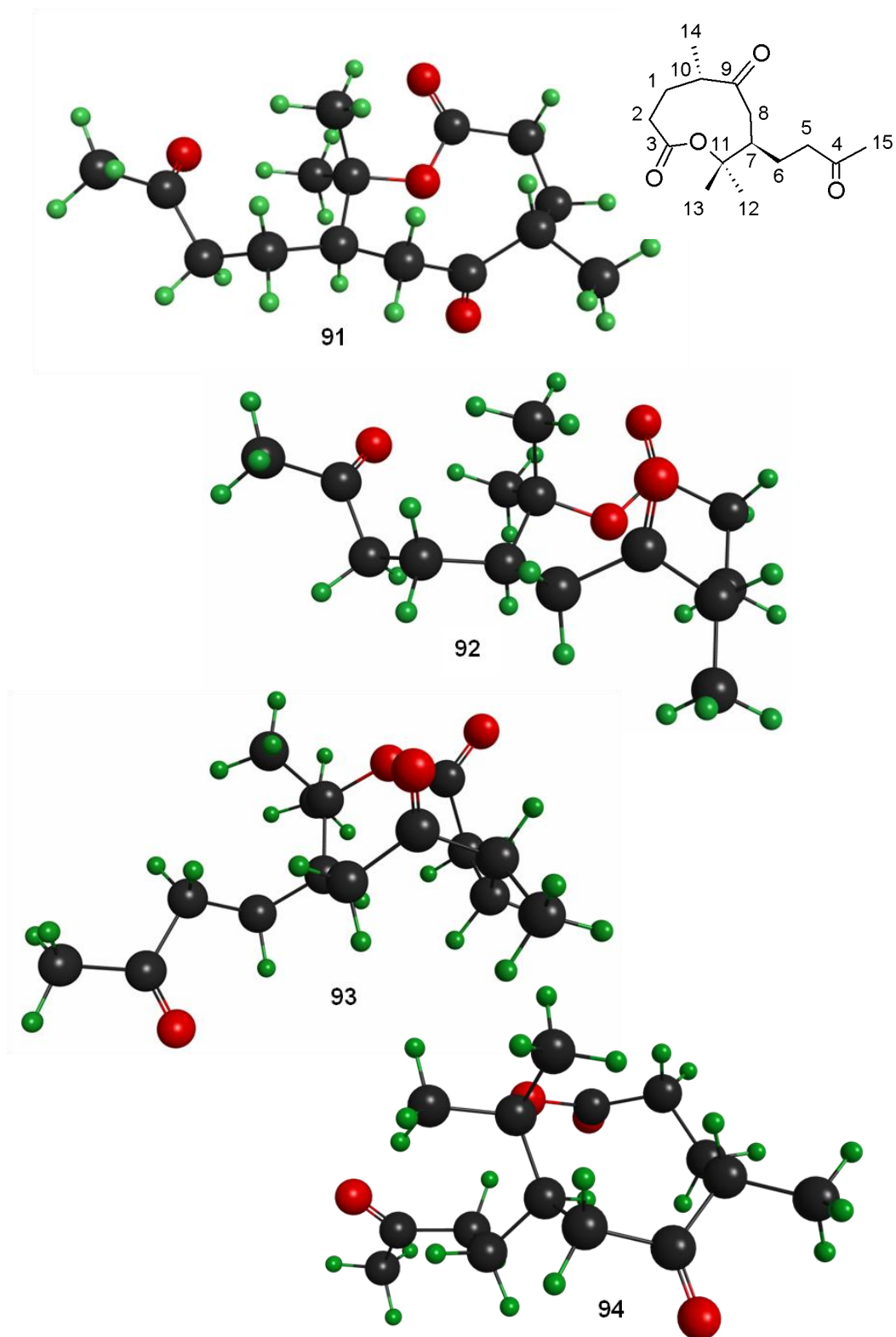


Figura 5.14. Numeração utilizada e estruturas otimizadas para o composto **9-ciclo** com nível de teoria B3LYP/STO-3G**.

No sesquiterpeno **7-ciclo**, realizaram-se experimentos NOESY por meio da irradiação seletiva dos hidrogênios: H1 [δ = 2,84 ppm], H6 β [δ = 2,13 ppm], H7 [δ = 1,84 ppm], e CH₃ (14) [δ = 0,70 ppm] - hidrogênios da metila C14. Pode ser observado que o H1 apresenta interações estéricas com H6 α , H7, H9 α e H10; enquanto que H6 β interage com H8 β ; e que H8 β e H9 β apresentam efeito NOE com os hidrogênios metílicos CH₃ (14) [Figura 5.15]. O deslocamento químico do H8 β [δ = 1,10 ppm] evidencia que esse átomo encontra-se em uma região blindada.⁵²

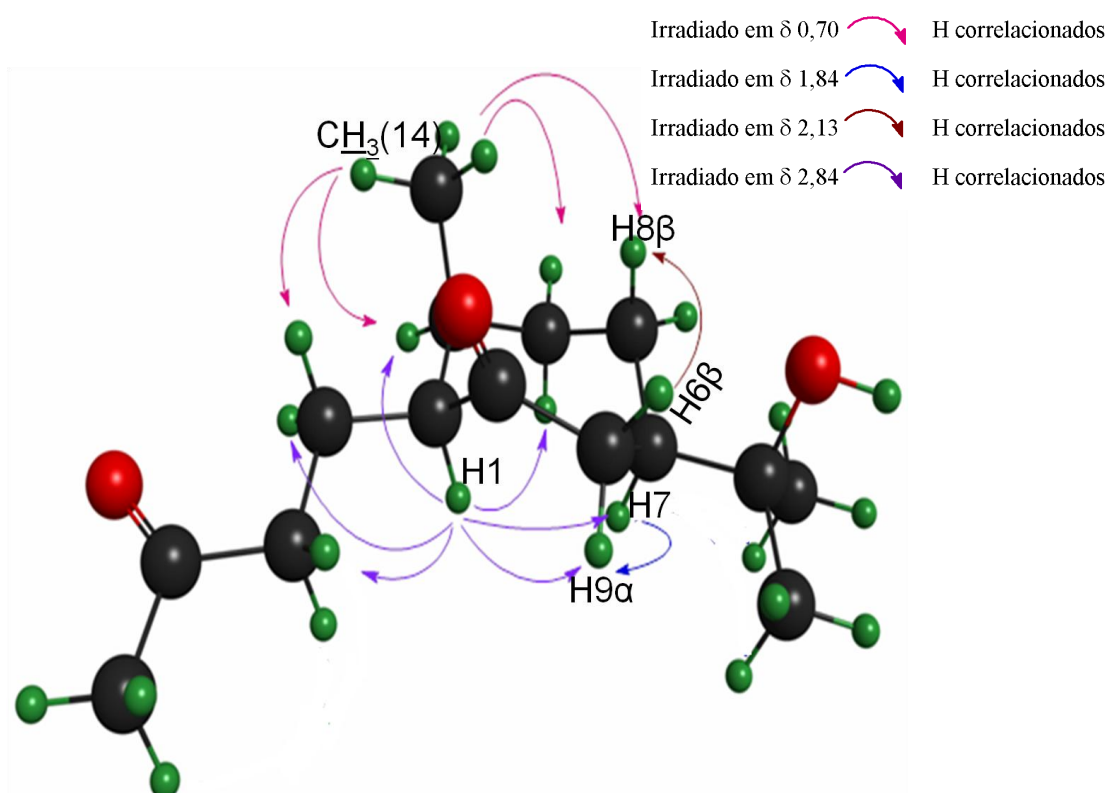


Figura 5.15. Interações NOE entre hidrogênios em **7-ciclo**.

Com relação às conformações otimizadas, os quatro mínimos de energia encontrados possuem energias semelhantes [Tabela 5.6]. Entretanto, somente a estrutura **74** apresenta uma correlação completa entre os efeitos espaciais da espectroscopia de RMN citados acima⁵² e os quantificados nos cálculos de Troca Estérica do modelo NBO [Tabela 5.7]. Essa conformação possui uma forma que se relaciona com uma cadeira torcida (TC) [Figura 5.16].

Tabela 5.6. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) das conformações otimizadas de **7-** e **9-ciclo**

7-ciclo			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
71	0,0	0,0	0,0
72	0,0	0,2	0,7
73	0,4	1,2	2,0
74	-0,6	1,1	2,4
9-ciclo			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
91	0,0	0,0	0,0
92	4,3	4,0	3,7
93	14,4	15,3	15,9
94	22,6	22,3	22,0

Tabela 5.7. Energias Estéricas (kcal.mol⁻¹) nas conformações otimizadas de **7-** e **9-ciclo**

7-ciclo				
Interação especial	71	72	73	74
.....C1-H1... H6 α -C6.....	1,0	0,1	----	0,2
.....C1-H1... H7-C7.....	----	----	0,1	0,6
.....C1-H1... H9 α -C9.....	0,7	----	0,7	0,4
.....C1-H1... H10-C10.....	1,8	1,7	2,1	1,0
.....C8-H8 β ...H6 β -C6.....	----	----	0,6	0,3
.....C8-H8 β ...CH ₃ (14).....	1,4	----	0,8	0,5
.....C8-H8 β ...O=C5.....	----	0,7	----	0,2
.....C9-H9 β ...CH ₃ (14).....	0,3	0,8	0,4	0,8
9-ciclo				
Interação espacial	91	92	93	94
.....C1-H1 α ... O=C9.....	1,2	----	0,1	0,1
.....C7-H7... O=C9.....	0,6	----	----	0,1
.....C8-H8 β ... H10-C10.....	1,0	0,1	----	0,6
.....C8-H8 β ...CH ₃ (13).....	0,6	0,2	0,6	1,9
.....CH ₃ (12)...O=C4.....	11,0	9,2	----	8,2
.....CH ₃ (12)...O=C3-O.....	1,5	1,3	0,6	0,9

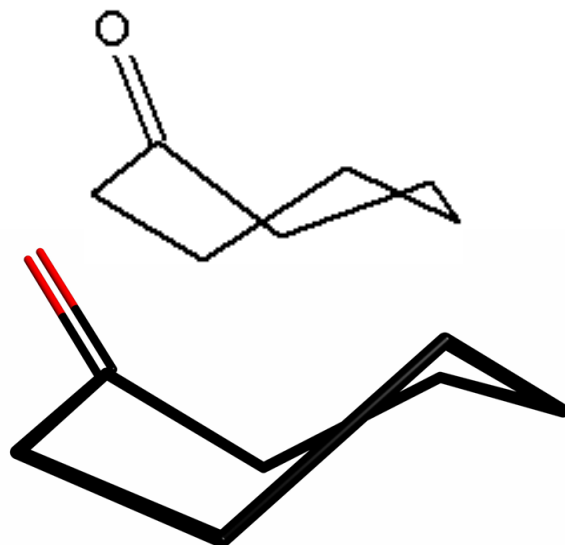


Figura 5.16. Conformação cadeira torcida (TC) em **74**.

A posição pseudoaxial dos hidrogênios H1, H7 e H9 α justifica as tensões estéricas observadas e calculadas em função da realização de interações análogas às 1,3 diaxiais de anéis de seis membros [Figura 5.17(a) e Tabela 5.7]. Essas interações diaxiais também explicam o surgimento do impedimento estérico entre os substituintes pseudoaxiais H6 β , H8 β e CH₃ (14) [Figura 5.17(b) e Tabela 5.7]. A distorção do anel permite a formação de tensões estéricas entre H6 α , H10 e H1; e entre H9 β e CH₃ (14), mesmo que esses átomos (H6 α , H10, H9 β) estejam em posições pseudoequatoriais. Nesse arranjo, os substituintes volumosos 3-oxobutil e 2-hidroxiopropi-2-il, então, ocupam posições pseudoequatoriais. O deslocamento químico de H8 β em campo alto é explicado por sua orientação endocíclica na qual é blindado pelo campo induzido na densidade de elétrons π da carbonila (C5=O) [Tabela 5.7 e Figura 5.18].

Esse posicionamento dos substituintes na conformação **74** permite a atribuição das configurações relativas para os carbonos quirais: C1-S, C7-R e C10-S [Figura 5.19].

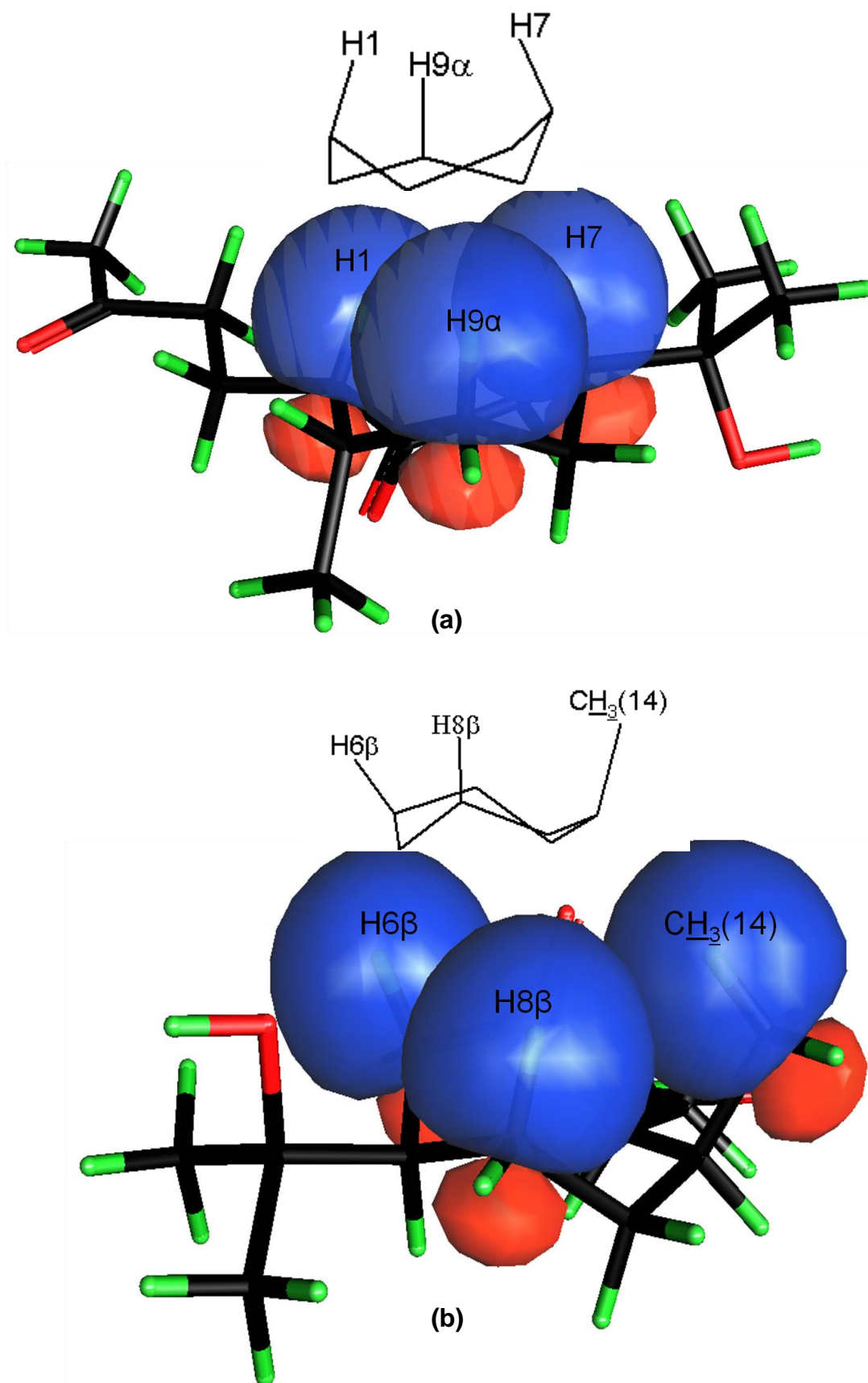


Figura 5.17. Tensões Estéricas entre os hidrogênios pseudoaxiais de 7-ciclo: (a) H1, H7 e H9 α ; (b) H6 β , H8 β e CH $_3$ (14). Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.

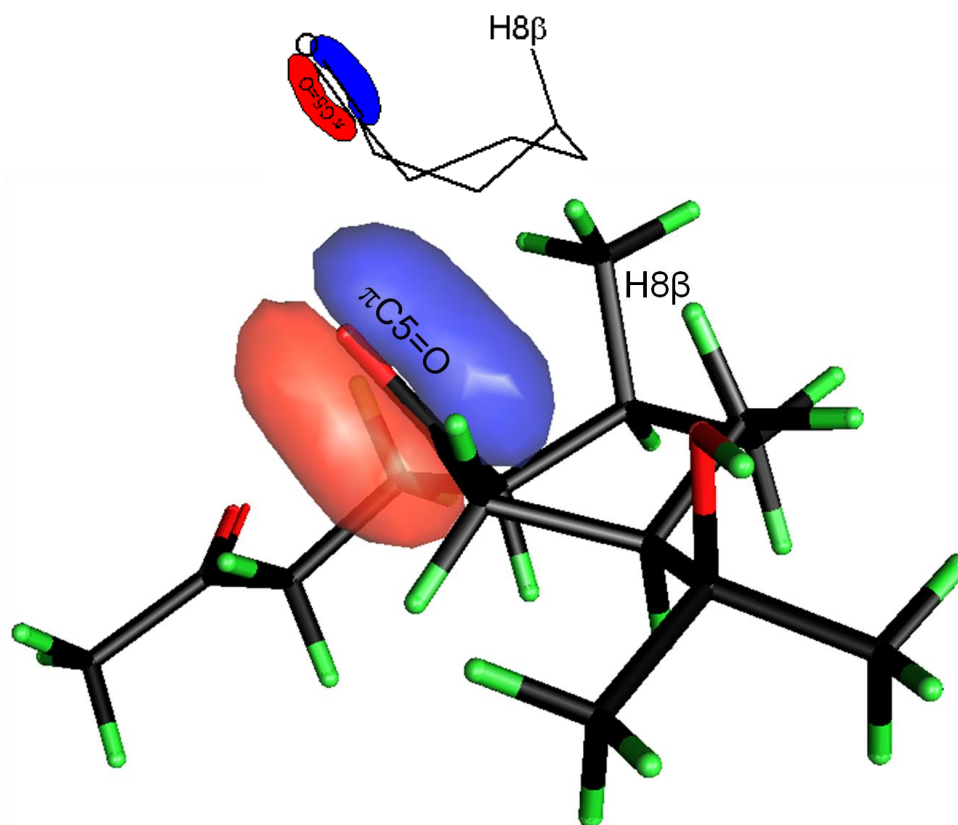


Figura 5.18. Direção da ligação π da carbonila (C5=O) relacionada com a blindagem do hidrogênio endocíclico H8 β em **74**. Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.

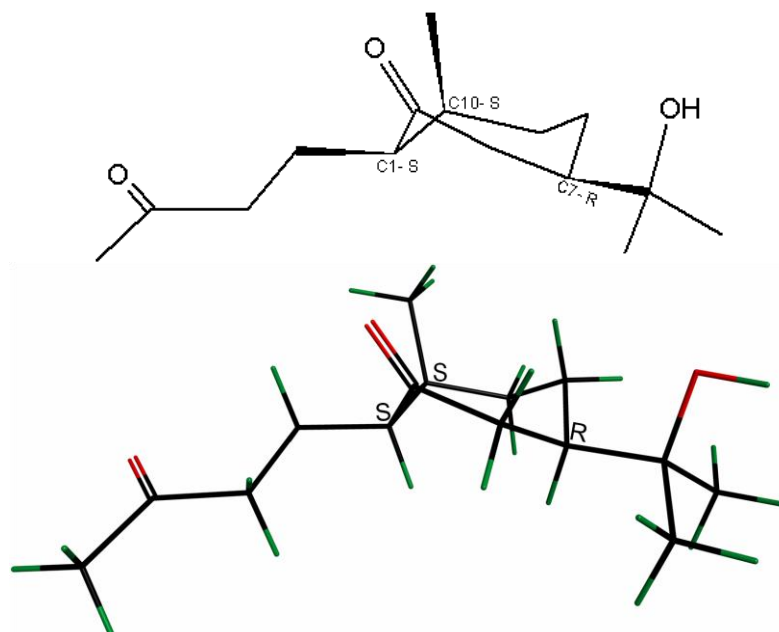


Figura 5.19. Conformação e configuração relativa do 2S,3S,6R-6-(2-hidroxi-prop-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) cicloheptanona (nomenclatura IUPAC) elucidada com o auxílio da Modelagem Molecular.

A irradiação seletiva dos hidrogênios H8 β [δ = 2,53 ppm] e H10 [δ = 2,71 ppm] de **9-ciclo** apresentou interações NOE entre H8 β , H10 e CH₃(13) (hidrogênios da metila C13). Os deslocamentos químicos relativamente altos de H1 α [δ = 2,06 ppm] e H7 [δ = 2,26 ppm] indicam a desblindagem desses hidrogênios, enquanto o deslocamento dos hidrogênios da metila C12 [CH₃(12), δ = 1,57 ppm] sugere a localização desses hidrogênios em uma região blindada [Figura 5.20].⁵²

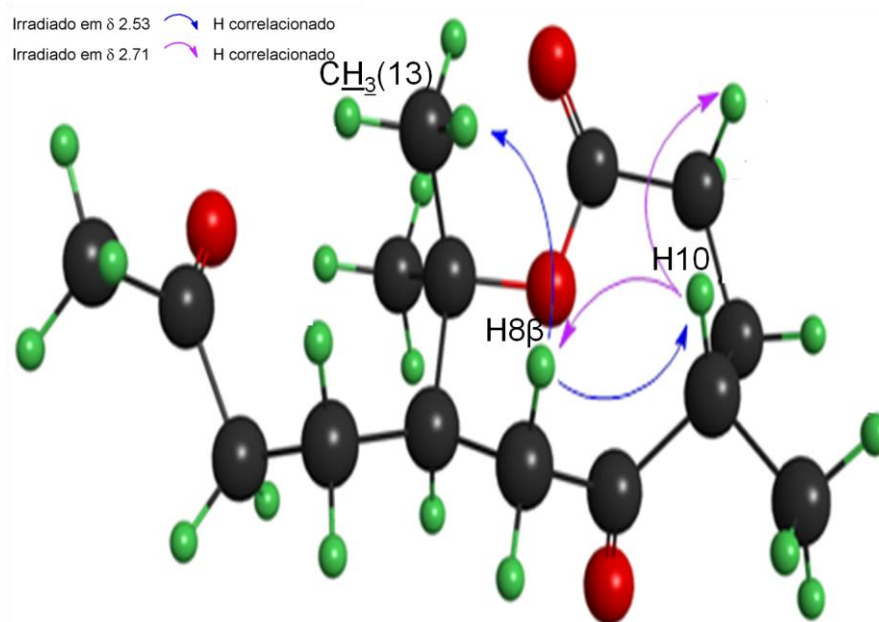


Figura 5.20. Interações NOE entre hidrogênios em **9-ciclo**.

Entre as estruturas estacionárias alcançadas, a conformação **91** possui uma estabilidade consideravelmente maior que os outros três confôrmeros [Tabela 6]. Ademais, as interações estéricas identificadas no RMN⁷⁷ são mais fortes em **91** de acordo os valores calculados das Energias Troca Estérica [Tabela 5.7]. Deste modo, essa conformação é consistente com os resultados experimentais obtidos para o **9-ciclo**. Essa estrutura exibe uma conformação cadeira-cadeira torcida (TCC) [Figura 5.21].

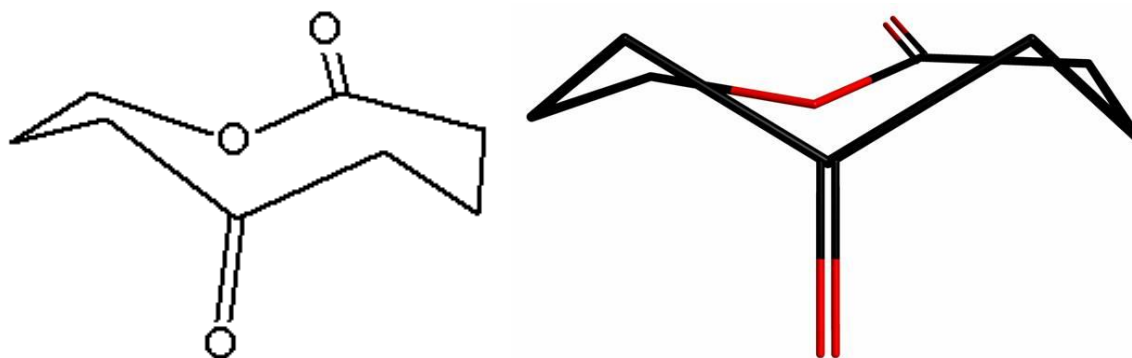


Figura 5.21. Conformação cadeira-cadeira torcida (TCC) em **91**.

As interações 1,3 diaxiais entre os hidrogênios H8 β , H10 e CH $_3$ (13) em posições pseudoaxiais ilustram as tensões estéricas observadas e calculadas [Figura 5.22 e Tabela 5.7]. A carbonila C9=O em posição pseudoaxial faz com que os hidrogênios pseudoaxiais H1 α e H7 se localizem em regiões desblindadas pelo campo magnético induzido na densidade eletrônica de sua ligação π , aumentando, conseqüentemente, o valor de seus deslocamentos químicos [Tabela 5.7 e Figura 5.23]. Já a blindagem, provida pelos campos induzidos nos elétrons π do grupo acil O=C3–O- e da carbonila (C4=O) do substituinte 3-oxobutil, possibilita deslocamentos químicos em regiões de campo alto para os hidrogênios metílicos CH $_3$ (12) [Tabela 5.7 e Figura 5.24]. Visto que H7 e H10 estão em posições pseudoaxiais, os substituintes volumosos 3-oxobutil e metil [CH $_3$ (14)] localizam-se em posição pseudoquatorial.

Esse posicionamento dos substituintes na conformação **91** permite atribuir as seguintes configurações relativas para os carbonos quirais: C7-R e C10-S [Figura 5.25].

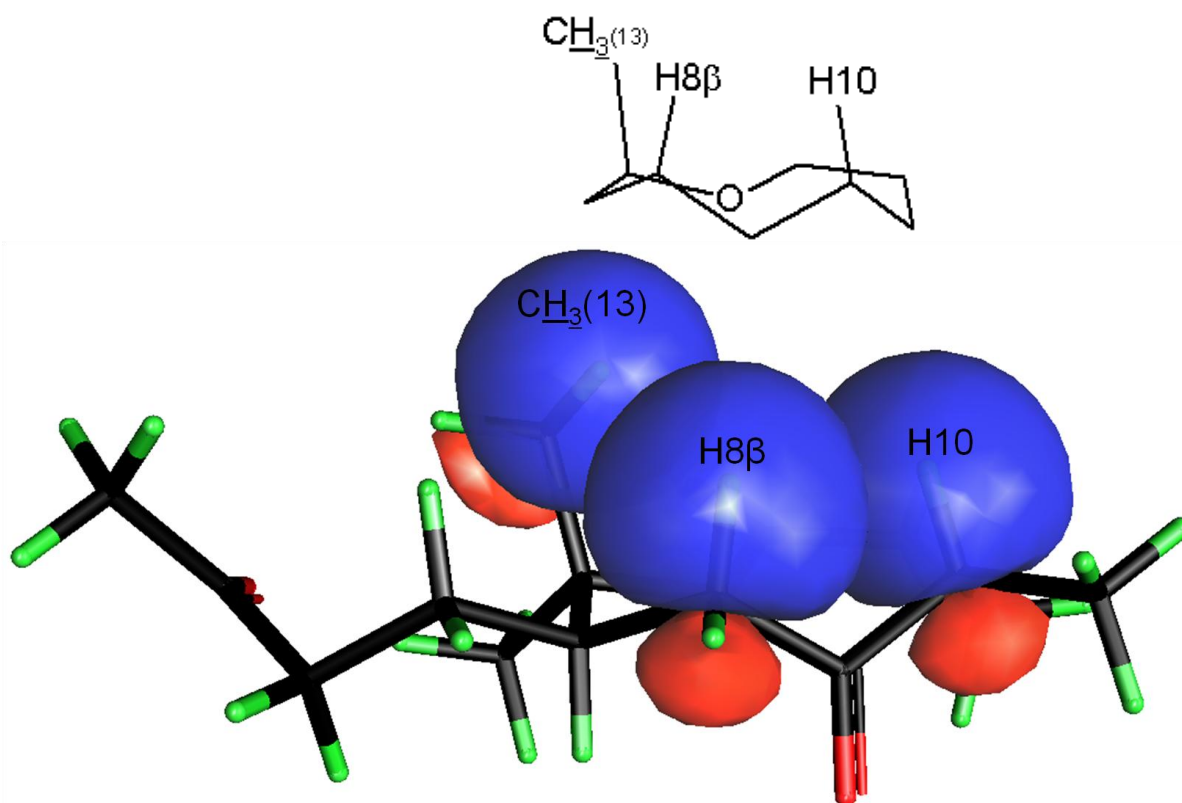


Figura 5.22. Tensões Estéricas entre os hidrogênios pseudoaxiais de **9-ciclo**: (a) H8 β , H10 e CH $_3$ (13). Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.

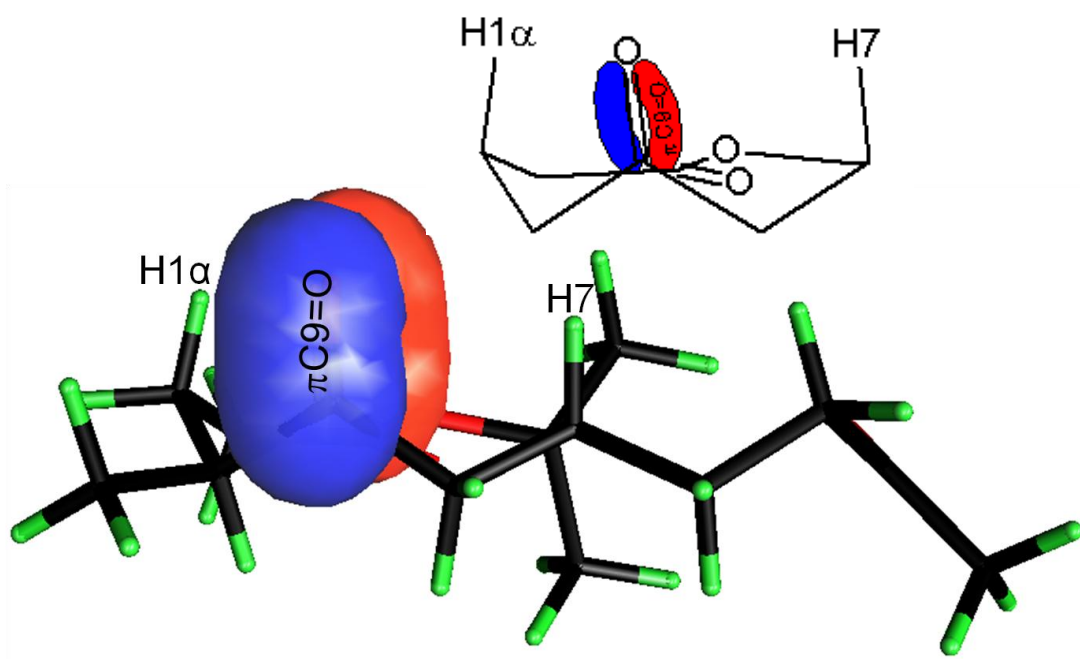


Figura 5.23. Direção da ligação π da carbonila (C9=O) relacionada com a desblindagem dos hidrogênios H1 α e H7 em **91**. Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.

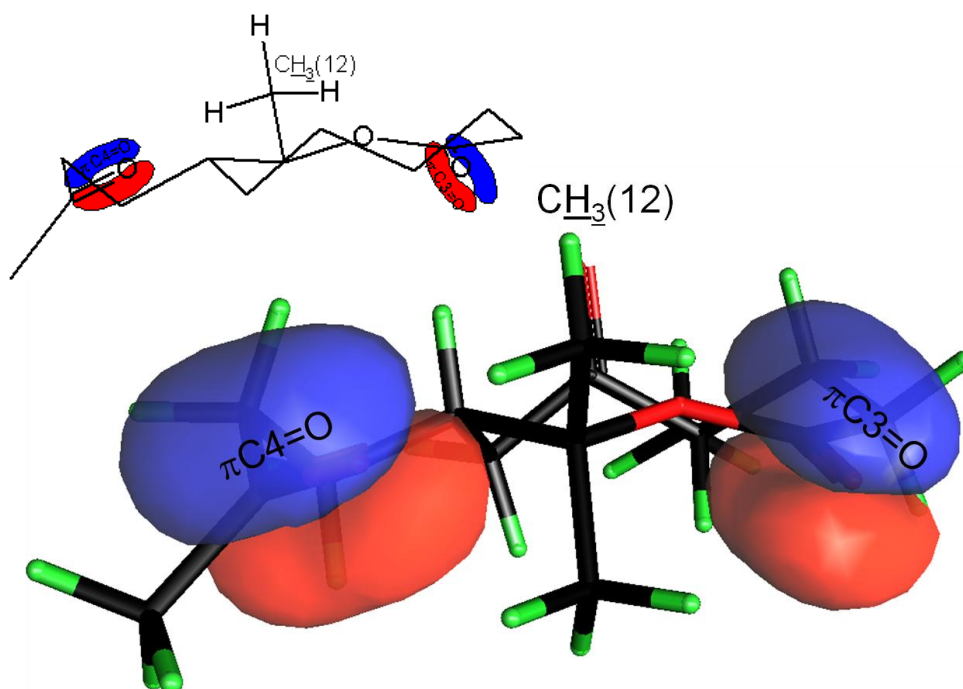


Figura 5.24. Direção da ligação π do acil (O=C3–O–) e da carbonila (C4=O) relacionada com a blindagem dos hidrogênios metílicos da metila 12 [CH₃(12)] em **91**. Superfície de isodensidade de 0,03 a.u.

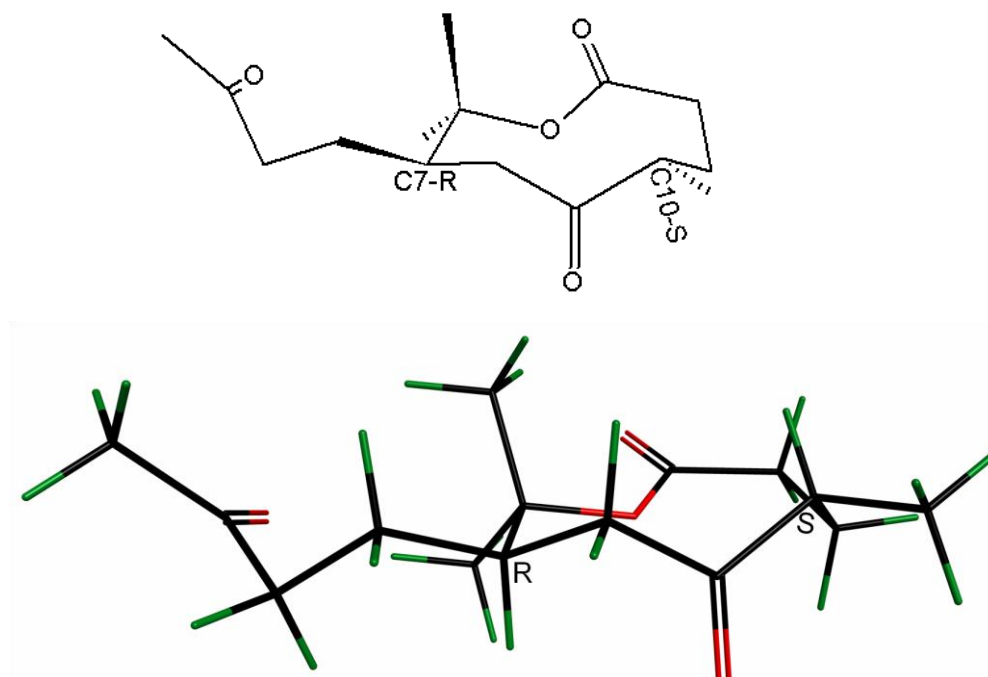


Figura 5.25. Conformação e configuração relativa do (5S,8R)-5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil) oxonano-2,6-diona (nomenclatura IUPAC) elucidada com o auxílio da Modelagem Molecular.

5.4. Ligação Química: Sulfonamidas

Utilizou-se a seguinte nomenclatura para as espécies analisadas:

- **1S**: Sulfonamida 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indol-3-carbaldeído
- **2S**: Sulfonamida 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-vinil-1*H*-indol.
- **3S**: Sulfonamida 1-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indol-3-il}etanona.
- **4S**: 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-(1-fenilvinil)-1*H*-indol.
- **Z-isômero**: Diastereoisômero Z da sulfonamidasetil 2-metil-4-(1-((4-metilfenil)sulfonyl)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-naftil)but-2-enoato.
- **E-isômero**: Diastereoisômero E da sulfonamidasetil 2-metil-4-(1-((4-metilfenil)sulfonyl)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-naftil)but-2-enoato
- **R, Z-isômero**: Enântiômero R da sulfonamida **Z-isômero**.
- **S, Z-isômero**: Enântiômero S da sulfonamida **Z-isômero**.
- **R, E-isômero**: Enântiômero R da sulfonamida **E-isômero**.
- **S, E-isômero**: Enântiômero S da sulfonamida **E-isômero**.
- **1TS, 2TS**: Complexos ativados das rotações sobre as ligações S-N das sulfonamidas **1S** e **2S**, respectivamente.

- **1S(1), 1S(2):** Confôrmeros rotacionais da sulfonamida 1-[(4-metilbenzeno) sulfonil]indol-3-carbaldeído.
- **2S(1), 2S(2):** Confôrmeros rotacionais da sulfonamida 3-etenil-1-[(4-metilbenzeno)sulfonil]indol.
- **1TS(1), 1TS(2):** Complexos ativados pelos quais ocorre a interconversão entre as estruturas **1S(1), 1S(2)**.
- **2TS(1), 2TS(2):** Complexos ativados pelos quais ocorre a interconversão entre as estruturas **2S(1), 2S(2)**.
- **3TS(1), 3TS(2):** Complexos ativados pelos quais ocorre a interconversão entre as estruturas **3S(1), 3S(2)**.
- **4TS(1), 4TS(2):** Complexos ativados pelos quais ocorre a interconversão entre as estruturas **4S(1), 4S(2)**.

A fim de se averiguar a presença na estrutura eletrônica de fatores: que racionalizem o fato de alguns compostos dessa classe de 1-(arilsulfonil)indol [Figura 1.25] exibirem duas moléculas independentes na unidade assimétrica; e que permitam detectar a origem da estabilidade e barreira rotacional das ligações S-N em sulfonamidas, efetuaram-se estudos de Modelagem Molecular que abrangeram a otimização no vácuo das coordenadas nucleares das conformações obtidas pela rotação ao redor da ligação S-N e dos complexos ativados que as unem em um caminho rotacional.

Resultados de experimentos H^1 -RMN dos compostos estudados em temperaturas variadas indicam a presença de uma única conformação em solução, mostrando que essa diferenciação estrutural é um efeito do estado sólido.⁷⁶

As estruturas cristalográficas foram utilizadas como geometrias iniciais (*input*) nesses cálculos quânticos. Nos compostos em que havia duas moléculas com estruturas muito semelhantes na unidade assimétrica, como em **2S**, ou naqueles em que somente havia uma, o rotâmero correspondente foi gerado pelo giro de 180° sobre a ligação S-N.

A pesquisa no CSD⁷⁷ resultou em 34 (trinta e quatro) compostos com estruturas relacionadas a 1-(arilsulfonil)indol, sendo que 5 (cinco) apresentam duas moléculas independentes na unidade assimétrica [Anexo II]. Essa proporção é semelhante com a observada para todas as moléculas orgânicas catalogadas, em

que aproximadamente 14% possuem duas moléculas independentes na unidade assimétrica.

Os confômeros rotacionais [Figuras 5.26 e 5.27], tanto de **1S** quanto de **2S**, são imagens especulares [Figura 5.28] e, portanto possuem a mesma energia [Tabela 5.8]. Nessas moléculas, os sistemas sulfonamidas são estabilizados por ligações de hidrogênio intramoleculares C-H...O de acordo com a análise NBO [Figura 5.29 e Tabela 5.9].

Tabela 5.8. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) para os confômeros rotacionais das sulfonamidas

1S			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
1S(1)	0,0	0,0	0,0
1S(2)	0,1	0,0	0,0
2S			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
2S(1)	0,0	0,0	0,0
2S(2)	0,1	0,0	0,0

Tabela 5.9. Parâmetros geométricos e energias das interações nos rotâmeros

1S					
1S(1)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠DHA/°	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C2-H2...O1	1,10	3,05	2,35	120,2	-2,1
C11-H11...O1	1,10	3,08	2,69	99,7	-0,3
C8-H8...O2	1,09	3,05	2,71	97,2	-0,3
C15-H15...O2	1,10	3,00	2,56	102,7	-0,6
C5-H5...O3	1,10	3,25	2,65	113,9	-0,8
1S(2)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠DHA/°	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C18-H18...O4	1,10	3,05	2,36	120,0	-2,0
C27-H27...O4	1,10	3,08	2,70	99,5	-0,3
C24-H24...O5	1,09	3,04	2,70	97,4	-0,3
C31-H31...O5	1,10	3,00	2,56	102,8	-0,6
C21-H21...O6	1,10	2,65	3,25	113,9	-0,7
2S					
2S(1)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠DHA/°	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9-H9...O2	1,10	3,03	2,32	120,8	-2,3
C16-H16...O2	1,10	3,08	2,70	99,5	-0,3
C8-H8...O1	1,09	3,05	2,71	97,5	-0,3
C20-H20...O1	1,10	3,00	2,56	102,9	-0,6
2S(2)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠DHA/°	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9'-H9'...O1'	1,10	3,04	2,33	120,6	-2,2
C20'-H20'...O1'	1,10	3,07	2,68	100,1	-0,3
C8'-H8'...O2'	1,09	3,05	2,70	97,7	-0,3
C16'-H16'...O2'	1,10	3,01	2,58	102,4	-0,6

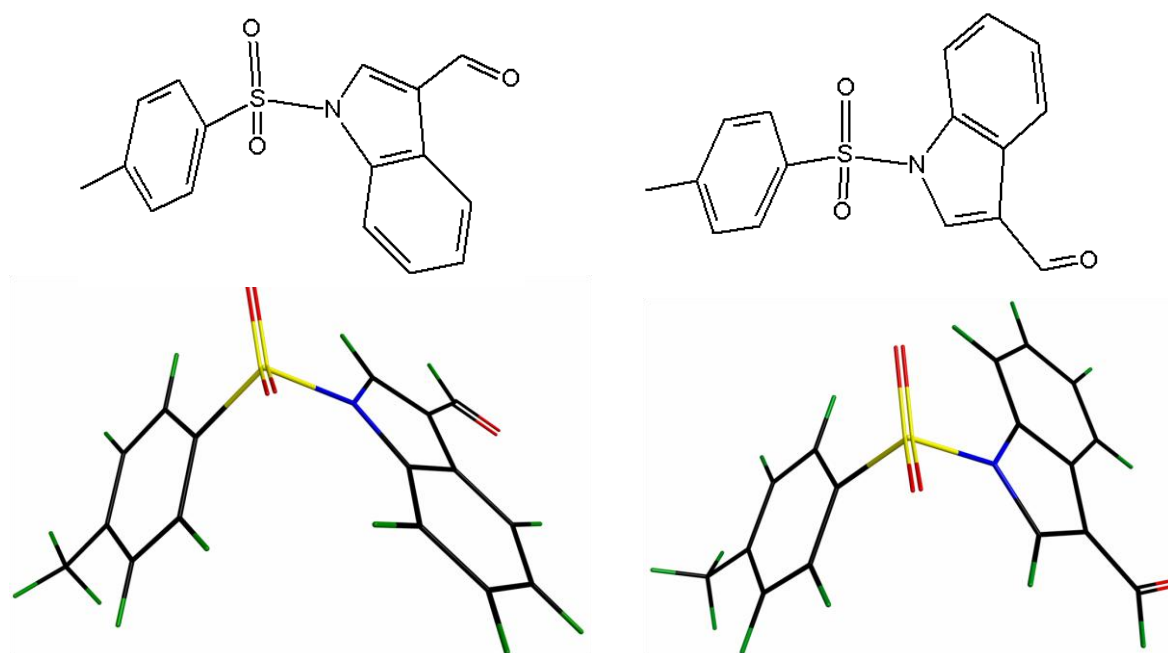


Figura 5.26. Conformações otimizadas de **1S**: (a) **1S(1)**; (b) **1S(2)** com nível de cálculo B3LYP/STO-3G**.

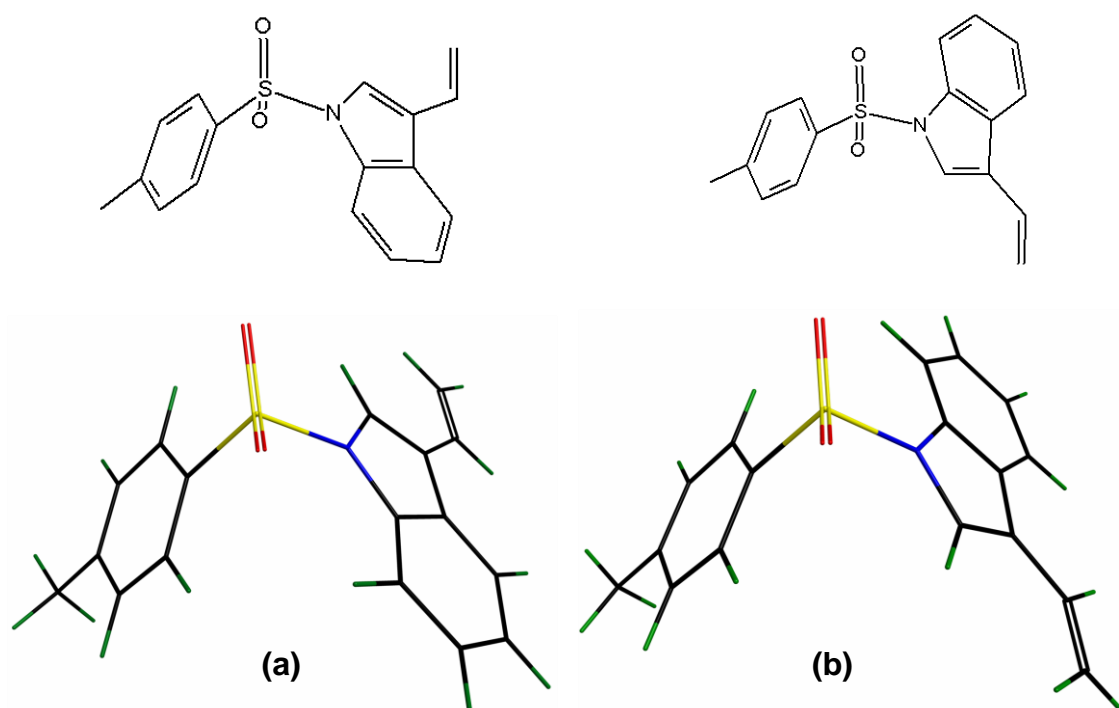


Figura 5.27. Conformações otimizadas de **2S**: (a) **2S(1)**; (b) **2S(2)** com nível de cálculo B3LYP/STO-3G**.

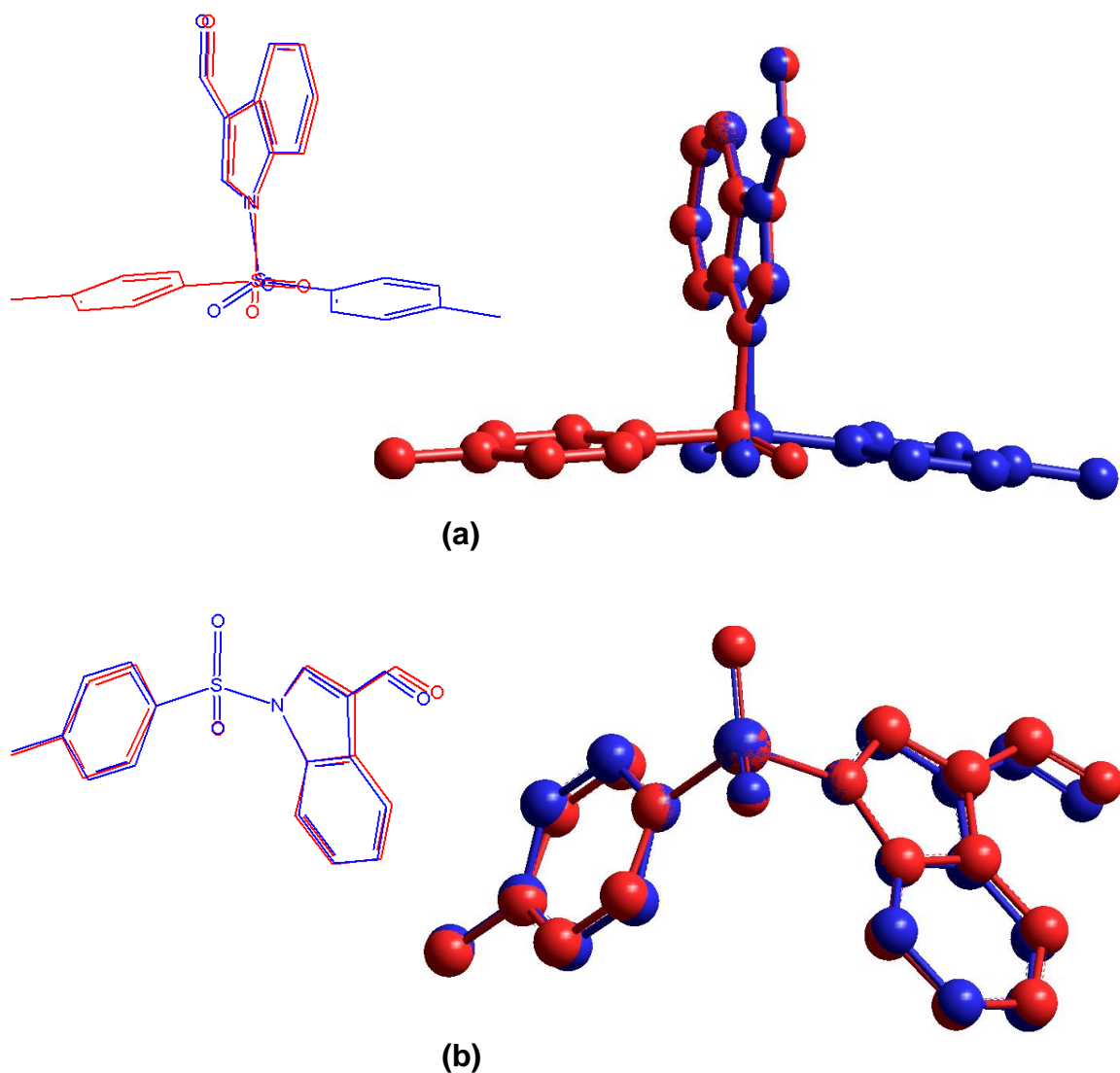


Figura 5.28. Superposição dos confôrmeros rotacionais de **1S** demonstrando a relação especular entre suas estruturas: **(a) 1S(1)** (vermelho) e **1S(2)** (azul); **(b) 1S(1)** (vermelho) e **1S(2) invertida** (azul) pela rotação de 180° em sua ligação S-N.

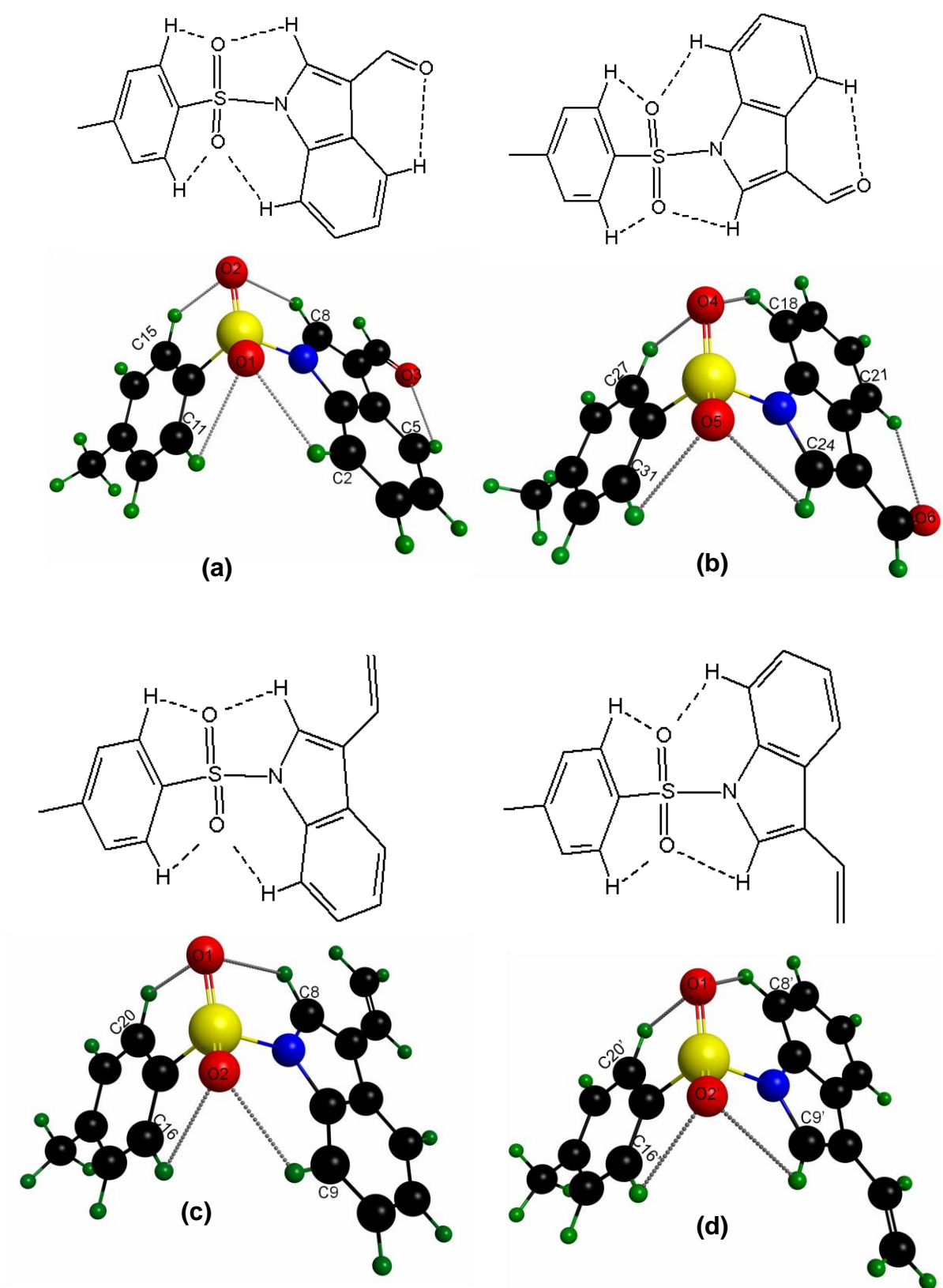


Figura 5.29. Ligações de hidrogênio C-H...O nas conformações: (a) 1S(1); (b) 1S(2); (c) 2S(1); (d) 2S(2).

Dois estados de transição [**TS(1)** e **TS(2)**] foram alcançados para cada composto [Figuras 5.30 e 5.31]. Os ângulos diedros C-S-N-C ao redor da ligação S-N com valores de aproximadamente 0° e 180° [Tabela 5.10] identificam as estruturas **TS(1)** e **TS(2)**, respectivamente. Em ambos compostos, os cálculos das barreiras rotacionais resultaram em valores de aproximadamente 2,5 e 5,5 kcal.mol⁻¹ para os caminhos via **TS(1)** e **TS(2)**, respectivamente [Tabela 5.10, Figuras 5.32 e 5.33]. Cálculos de energia livre de Gibbs de ativação efetiva exibem valores próximos aos da barreira energética de **TS1**, mostrando que essa diferença de estabilidade garante que a rotação ocorra principalmente por meio desse estado de transição.

As ligações de hidrogênio intramoleculares C-H...O não são formadas pelo oxigênio sulfonílico (O-sulfonílico) nos complexos ativados. A presença dessas interações somente nas estruturas de mínima energia é um fator que contribui para a estabilidade e para a barreira rotacional dessas sulfonamidas.

Tabela 5.10. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) e ângulos diedros (°) dos estados de transição e mínimos de energia para a rotação das sulfonamidas

1S				
Estrutura	$\Delta^{\#}G$ (298,15 K)	$\Delta^{\#}E_{ZPE}$	$\Delta^{\#}E$	\angle C-S-N-C
1S(1)	0,0	0,0	0,0	84,4
1TS(1)	3,8	2,3	2,4	2,0
1TS(2)	6,7	5,1	5,2	179,4
$\Delta^{\#}G_{eff}$	3,8			
2S				
Estrutura	$\Delta^{\#}G$ (298,15 K)	$\Delta^{\#}E_{ZPE}$	$\Delta^{\#}E$	\angle C-S-N-C
2S(1)	0,0	0,0	0,0	84,8
2TS(1)	3,8	2,5	2,4	1,7
2TS(2)	7,0	5,3	5,4	179,5
$\Delta^{\#}G_{eff}$	3,8			

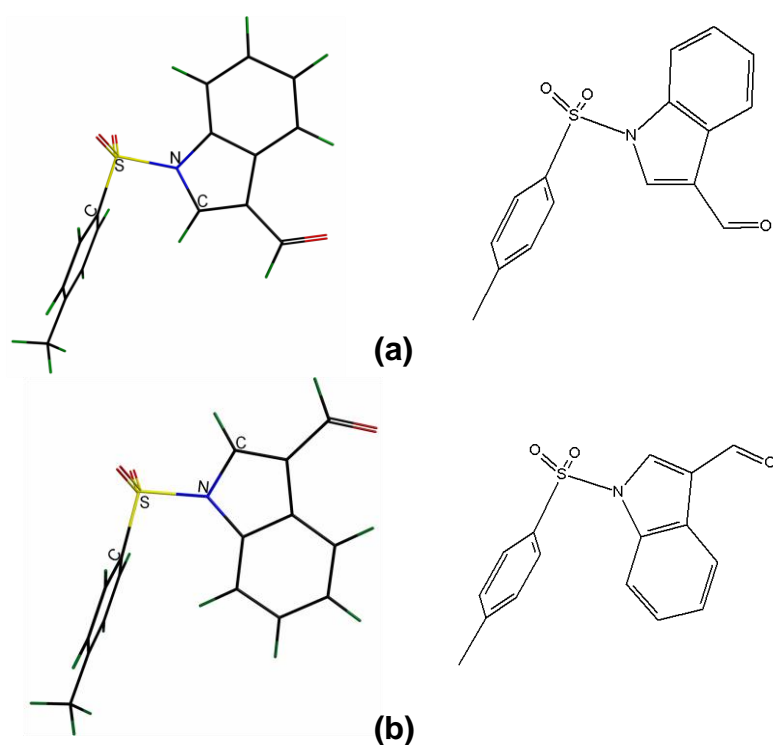


Figura 5.30. Complexos ativados de **1S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro \angle C-S-N-C rotacionado: (a) **1TS(1)**; (b) **1TS(2)**.

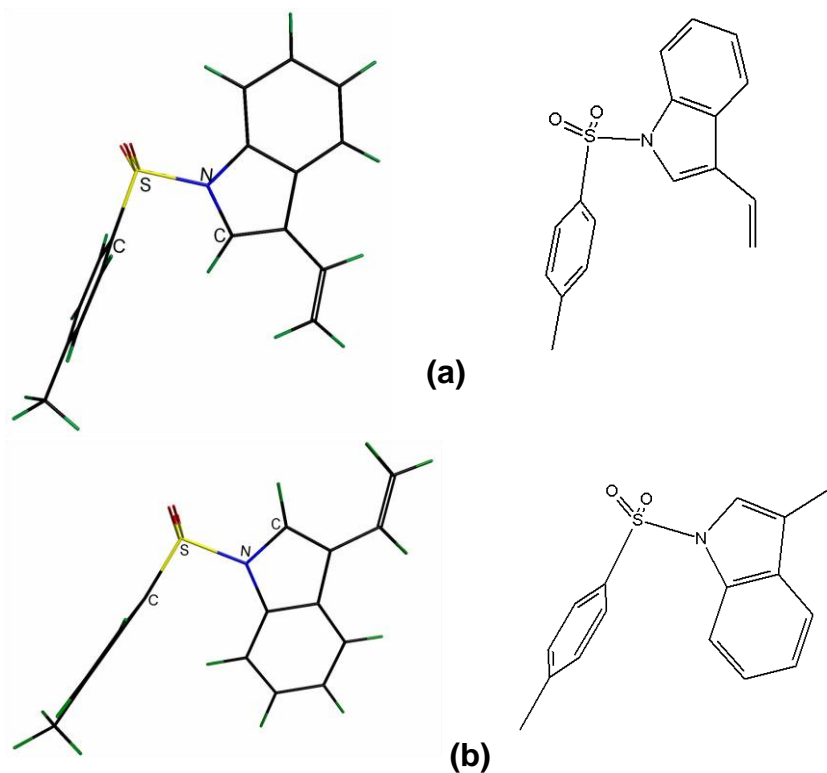


Figura 5.31. Complexos ativados de **2S** otimizados com nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro \angle C-S-N-C rotacionado: (a) **2TS(1)**; (b) **2TS(2)**.

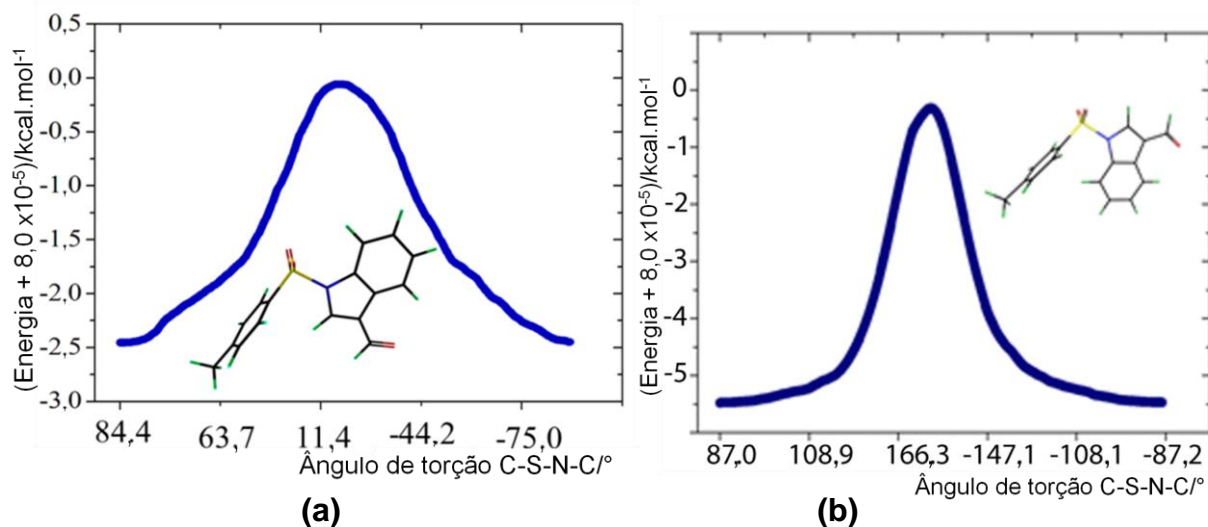


Figura 5.32. IRC da rotação sobre a ligação S-N em **1S** via: (a) **1TS(1)** - 897 passos; (b) **1TS(2)** - 992 passos

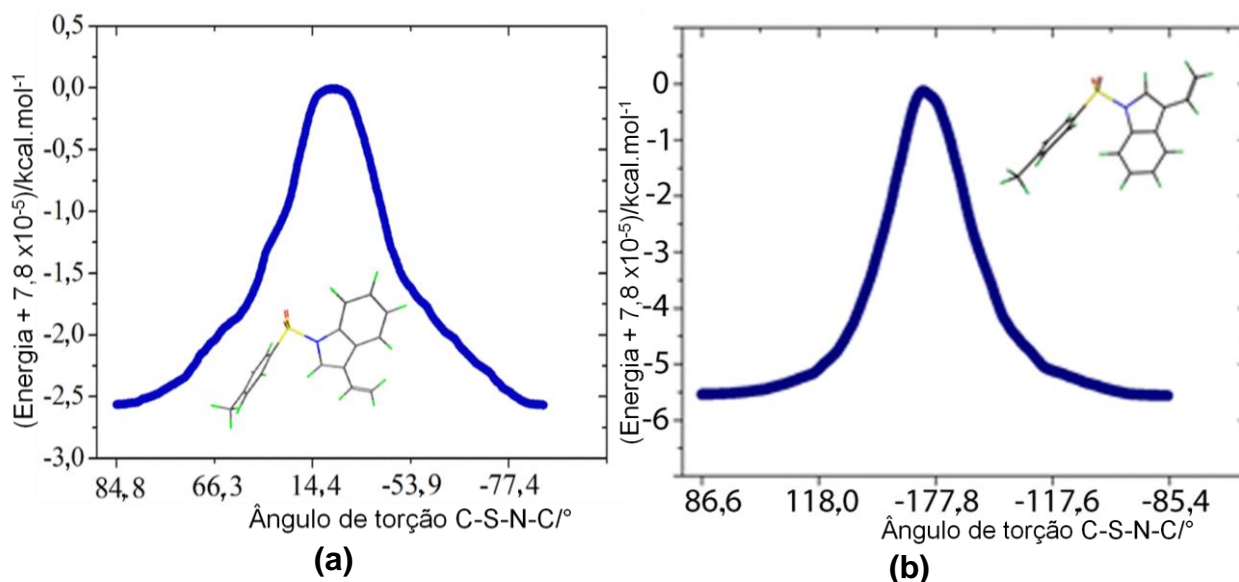


Figura 5.33. IRC da rotação sobre a ligação S-N em **2S** via: (a) **2TS(1)** - 1090 passos; (b) **2TS(2)** - 1196 passos .

Cálculos em algumas estruturas encontradas na busca realizada no CSD⁷² como, por exemplo, os compostos **3S** e **4S** [Figuras 5.34 e 5.35], apresentaram resultados semelhantes, ou seja, os confôrmeros são imagens especulares termodinamicamente equivalentes [Tabela 5.11], os O-sulfonílicos estabilizam o sistema sulfonamida por meio de ligações de hidrogênio intramoleculares C-H...O [Figuras 5.34 e 5.35; Tabela 5.12]; e com relação às propriedades cinéticas, caminhos rotacionais através de dois complexos ativados

[**TS(1)** e **TS(2)**] foram obtidos [Figuras 5.36 e 5.37], sendo que **TS(1)** é mais estável que **TS(2)** em ca de 3,0 kcal.mol⁻¹, garantindo que a rotação ocorra predominantemente via **TS(1)** [Tabela 5.13]. Nos estados de transição dessa série de 1-(arilsulfonil)indol otimizados, os átomos O-sulfonílicos também não formam ligações de hidrogênio C-H...O.

Tabela 5.11. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) para os confôrmeros rotacionais das sulfonamidas obtidas no CSD⁷²

4S			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
3S(1)	0,0	0,0	0,0
3S(2)	0,1	0,0	0,0
4S			
Conformação	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
4S(1)	0,0	0,0	0,0
4S(2)	0,1	0,0	0,0

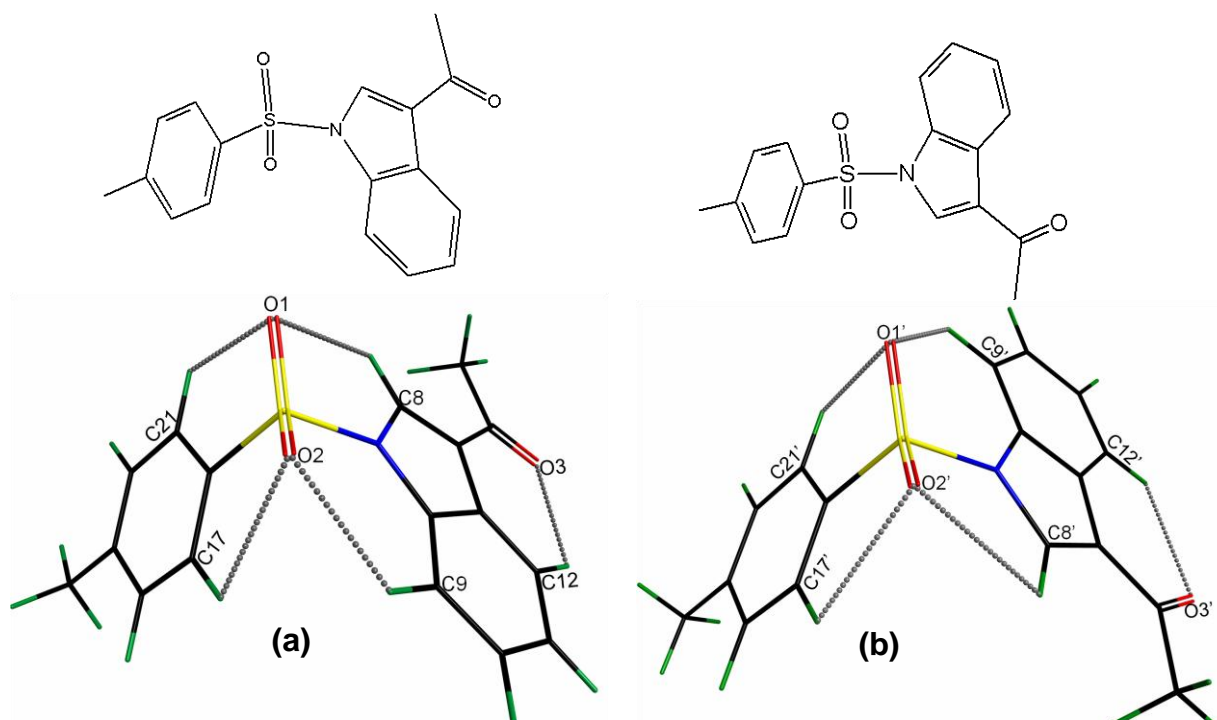


Figura 5.34. Confôrmeros rotacionais otimizados de **3S**: (a) **3S(1)**; (b) **3S(2)** com o nível de cálculo B3LYP/STO-3G**. Detalhes das ligações de hidrogênio C-H...O nas sulfonilas e carbonila.

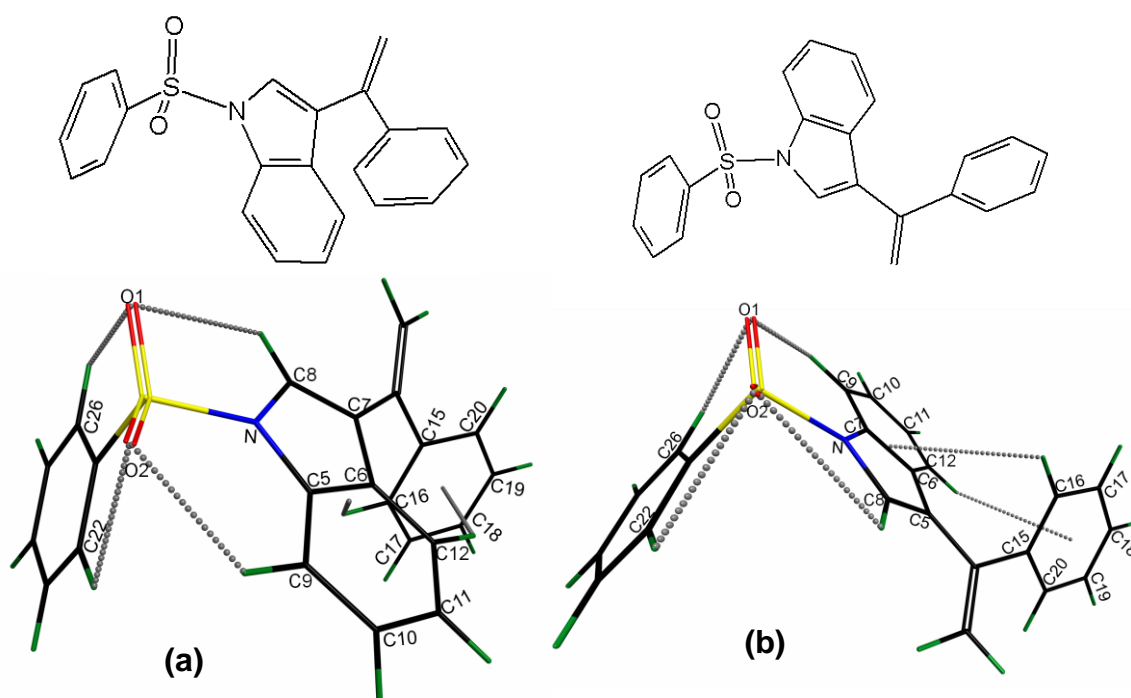


Figura 5.35. Confôrmeros rotacionais otimizados de **4S**: (a) **4S(1)**; (b) **4S(2)** com o nível de cálculo B3LYP/STO-3G**. Detalhes das ligações de hidrogênio C-H...O nas sulfonilas e C-H... π nos anéis indol e fenila.

Tabela 5.12. Parâmetros geométricos e energias das interações de **3S** e **4S**

3S					
3S(1)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9-H9...O2	1,10	3,05	2,35	120,0	-2,0
C17-H17...O2	1,10	3,08	2,71	99,4	-0,3
C8-H8...O1	1,09	3,05	2,70	97,7	-0,3
C21-H21...O1	1,10	3,00	2,56	102,9	-0,6
C12-H12...O15	1,10	3,13	2,51	114,9	-1,3
3S(2)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9'-H9'...O1'	1,10	3,05	2,36	119,9	-2,0
C21' -H21'...O1'	1,10	3,09	2,72	99,0	-0,2
C8'-H8'...O2'	1,09	3,04	2,70	97,8	-0,3
C17'-H17'...O2'	1,10	2,99	2,55	103,2	-0,7
C12'-H12'...O3'	1,10	3,13	2,51	114,9	-1,3
4S					
4S(1)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9-H9...O2	1,10	3,04	2,32	121,0	-2,3
C22-H22...O2	1,10	3,06	2,67	100,2	-0,3
C8-H8...O1	1,09	3,05	2,71	97,4	-0,3
C26-H26...O1	1,10	3,01	2,57	102,6	-0,6
C12-H12...Cg1	1,10	4,04	3,25	129,4	-0,5
C16-H16...Cg2	1,10	4,00	3,44	113,0	-0,4
4S(2)					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	∠ DHA/ °	Energia NBO/kcal.mol ⁻¹
C9-H9...O1	1,10	3,03	2,32	120,9	-2,3
C26-H26...O1	1,10	3,08	2,71	99,4	-0,3
C8-H8...O2	1,09	3,05	2,71	97,3	-0,2
C22-H22...O2	1,10	2,99	2,54	103,2	-0,7
C12-H12...Cg1	1,10	4,04	3,26	129,1	-0,5
C16-H16...Cg2	1,10	3,99	3,44	112,9	-0,3

Cg1 – centróide da fenila- C15-C16-C17-C18-C19-C20;

Cg2- centróide do indol- N-C5-C6-C7-C8-C9-C10-C11-C12

Tabela 5.13. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) e ângulos diedros (°) dos complexos ativados para a rotação sobre as ligações S-N de **3S** e **4S**

3S				
Estrutura	$\Delta^{\#}G$ (298,15 K)	$\Delta^{\#}E_{ZPE}$	$\Delta^{\#}E$	\angle C-S-N-C
3S(1)	0,0	0,0	0,0	86,1
3TS(1)	4,0	2,5	2,6	-0,3
3TS(2)	6,6	5,1	5,3	179,8
$\Delta^{\#}G_{eff}$	4,0			
4S				
Estrutura	$\Delta^{\#}G$ (298,15 K)	$\Delta^{\#}E_{ZPE}$	$\Delta^{\#}E$	\angle C-S-N-C
4S(1)	0,0	0,0	0,0	85,1
4TS(1)	4,0	2,6	2,7	0,0
4TS(2)	7,1	5,5	5,6	178,3
$\Delta^{\#}G_{eff}$	4,0			

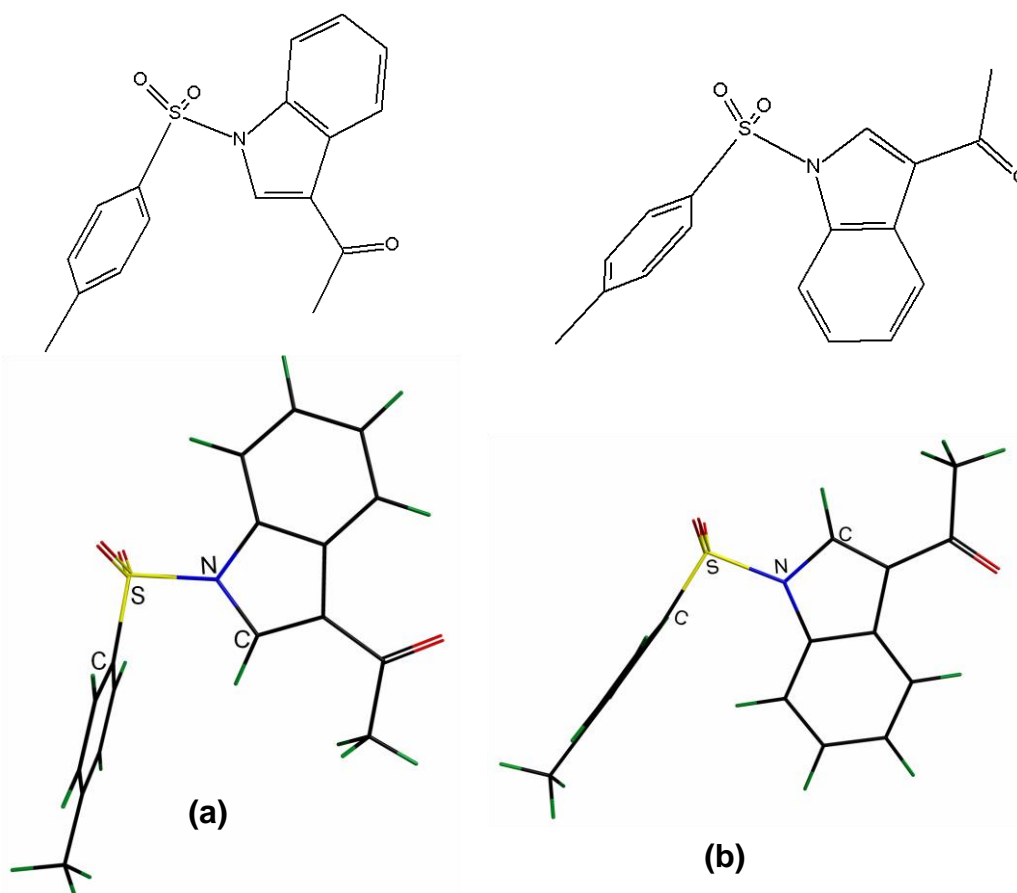


Figura 5.36. Complexos ativados de **3S** otimizados em nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (\angle C-S-N-C) rotacionado: **(a) 3TS(1)**; **(b) 3TS(2)**.

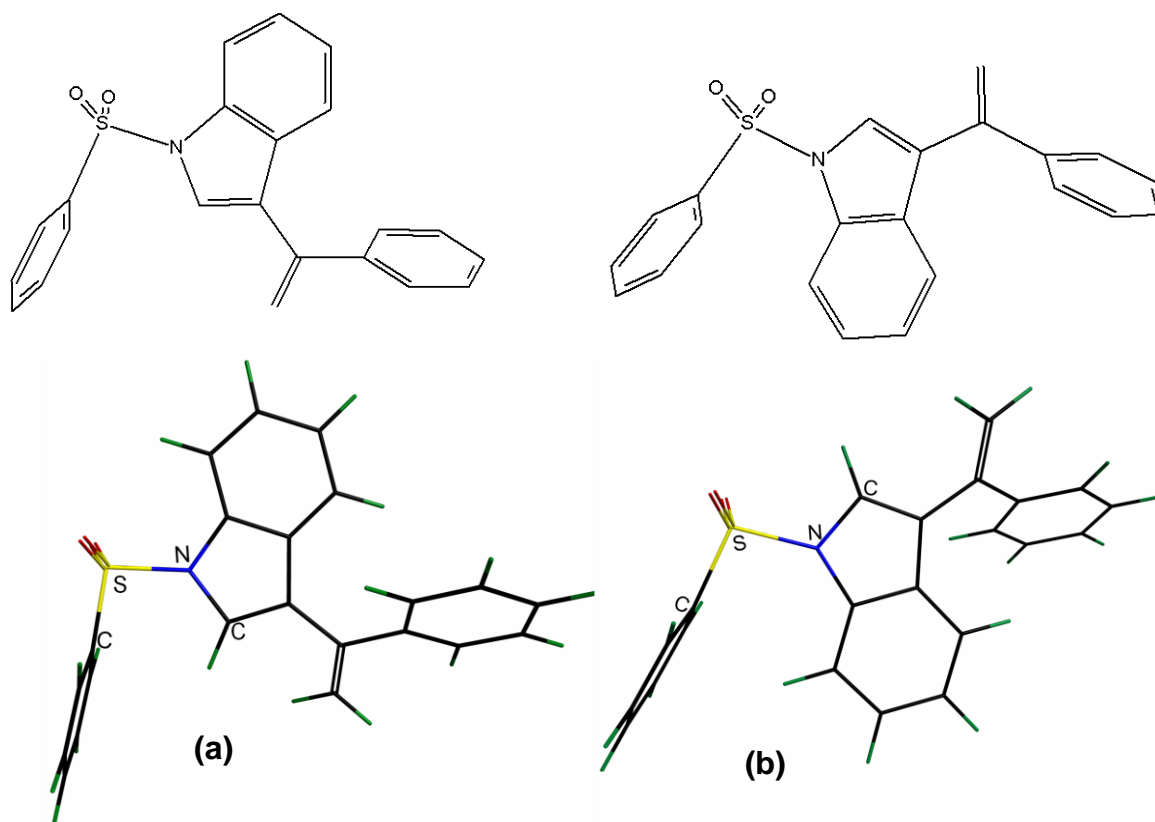


Figura 5.37. Complexos ativados de **4S** otimizados em nível de cálculo B3LYP/STO-3G** com detalhes do ângulo diedro (L-C-S-N-C) rotacionado: **(a) 4TS(1)**; **(b) 4TS(2)**.

Um caso interessante são os diastereoisômeros *E* e *Z* [Figura 5.38] do composto etil 2-metil-4-(1-((4-metilfenil)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-naftil)but-2-enoato, pois o ***E*-isômero** cristaliza com duas moléculas independentes na unidade assimétrica, enquanto ***Z*-isômero** exibe apenas uma molécula na unidade assimétrica. As duas moléculas presentes na unidade assimétrica do ***E*-isômero** são enantiômeros (***R,E*-isômero** e ***S,E*-isômero**). Para comparação dos resultados, o enantiômero de ***Z*-isômero** foi devidamente modelado.

Como citado anteriormente, os compostos apresentam a mesma energia em cálculos no vácuo, pois são imagens especulares e nesse caso, não superponíveis em função da quiralidade. Já com relação à estabilidade entre os diastereoisômeros, o ***Z*-isômero** possui uma energia eletrônica em torno de 4,0 kcal.mol⁻¹ menor do que o ***E*-isômero** [Tabela 5.14]. Os oxigênios acílicos (O-acil) formam ligações de hidrogênio C-H...O mais fortes no ***Z*-isômero** o que contribui para a menor energia em relação ao ***E*-isômero** [Figuras 5.38].

Tabela 5.14. Energia relativa (kcal.mol⁻¹) entre **Z-isômero** e **E-isômero**

Composto	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
Z-isômero	0,0	0,0	0,0
E-isômero	2,7	4,1	4,5

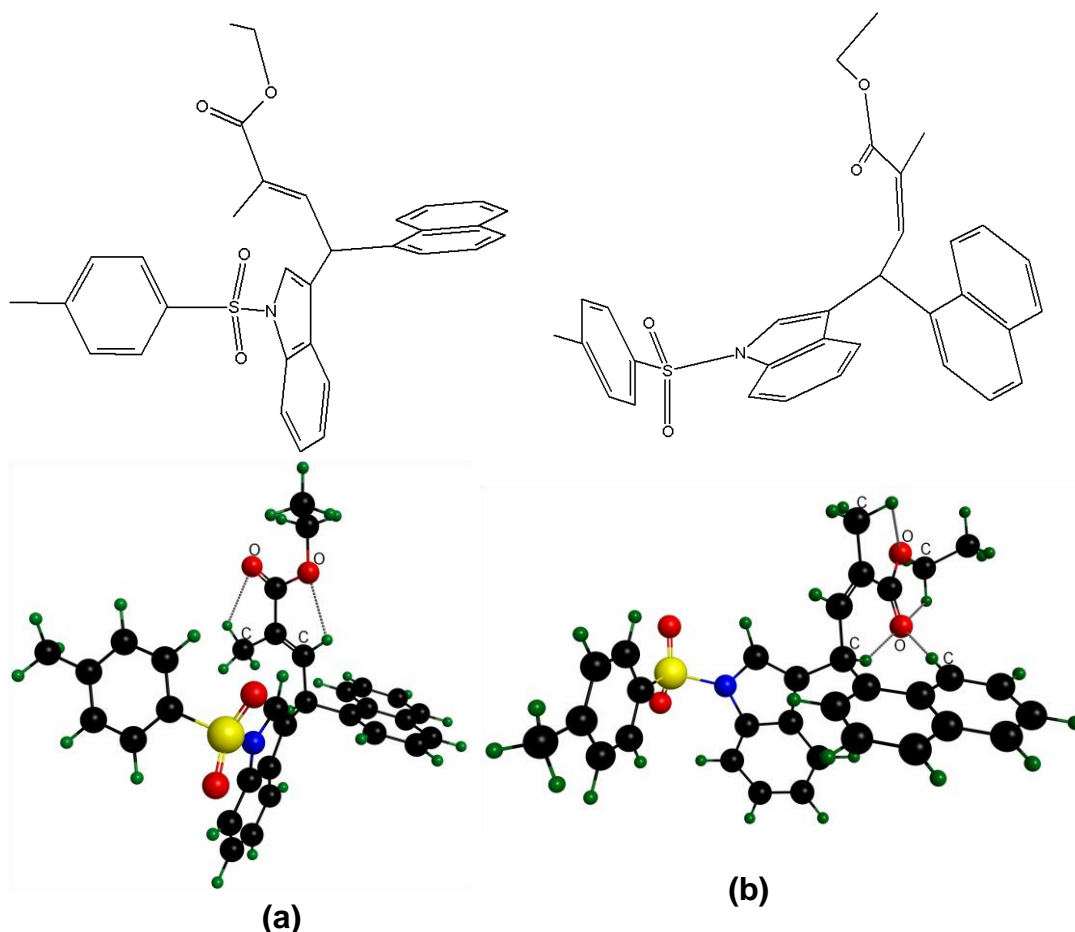


Figura 5.38. Diastereoisômeros da sulfonamida etil 2-metil-4-(1-((4-metilfenil) sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-naftil)but-2-enoato: **(a) E-isômero**; **(b) Z-isômero**. Detalhes das ligações de hidrogênio C-H...O dos O-acil.

Como essas ligações de hidrogênio intramoleculares C-H...O formadas pelos O-sulfonílicos representam uma particularidade das estruturas do conjunto de 1-(arilsulfonil)indol estudados, realizou-se o estudo de alguns parâmetros relacionados com a distribuição eletrônica no grupo funcional sulfonamida de **1S** e **2S** a fim de se generalizar a compreensão das propriedades dessas substâncias.

Análises NBO sobre a transferência da densidade de carga entre pares de orbitais doadores-aceptores [Tabela 5.15] apontam uma forte delocalização eletrônica dos pares de elétrons isolados (*lone pairs*) tanto dos oxigênios quanto do

nitrogênio sobre as ligações do sistema sulfonamida gerando uma hiperconjugação tridimensional estabilizando as estruturas das sulfonamidas.

Tabela 5.15. Energia de estabilização (kcal.mol⁻¹) das interações hiperconjugativas nas sulfonamidas ^{a,b}

1				
Interação	1S(1)	1S(2)	1TS(1)	1TS(2)
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-C}$	4,6	4,7	0,0	0,0
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-N}$	0,2	0,2	0,0	0,0
$n_N \rightarrow d_S$	4,3	4,3	3,2	3,1
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O1}$	2,0	1,8	6,0	5,9
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O2}$	1,6	1,7	6,5	6,4
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-C}$	32,0	32,0	32,8	30,2
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-N}$	51,2	51,2	52,1	52,0
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-O1}$	0,2	0,2	0,2	0,3
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-O2}$	30,3	30,3	30,3	30,3
2				
Interação	2S(1)	2S(2)	2TS(1)	2TS(2)
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-C}$	4,5	4,5	0,0	0,0
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-N}$	0,2	0,2	0,0	0,0
$n_N \rightarrow d_S$	4,5	4,5	3,3	3,2
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O1}$	2,0	2,2	6,5	6,3
$n_N \rightarrow \sigma^*_{S-O2}$	2,0	1,8	6,5	6,0
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-C}$	32,2	32,2	33,0	32,6
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-N}$	50,1	50,1	51,1	51,6
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-O1}$	0,2	0,2	0,2	0,2
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S-O2}$	30,3	30,3	30,3	30,3

^a As interações dos *lone pair* do oxigênio são a soma de seus três *lone pairs* na estrutura com S⁺-O⁻.

^b Os valores de energia apresentados pela delocalização dos *lone pairs* de O1 são idênticos para O2.

Cálculos da ordem de ligação pelo método de Wiberg e de cargas parciais pela Análise de População Natural (NPA) [Tabelas 5.16 e 5.17] indicam que as ligações do sistema sulfonamida apresentam forte caráter iônico tanto nas estruturas de mínimos de energia quanto nos complexos ativados.

Tabela 5.16. Análise Populacional Natural (NPA) nas sulfonamidas^a

Atom	Carga parcial/ e							
	1S(1)	1S(2)	1TS(1)	1TS(2)	2S(1)	2S(2)	2TS(1)	2TS(2)
S	1,240	1,240	1,228	1,223	1,243	1,243	1,229	1,226
N	-0,306	-0,306	-0,302	-0,300	-0,310	-0,310	-0,307	-0,305
O1	-0,460	-0,460	-0,451	-0,452	-0,462	-0,462	-0,454	-0,455

^a Os valores de carga parcial apresentados em O1 são idênticos para O2.

Tabela 5.17. Ordens de ligação nas sulfonamidas pelo método de Wiberg^a

Bond	Índice de ligação de Wiberg							
	1S(1)	1S(2)	1TS(1)	1TS(2)	2S(1)	2S(2)	2TS(1)	2TS(2)
S-O	1,484	1,484	1,484	1,482	1,483	1,483	1,482	1,481
S-N	0,580	0,580	0,568	0,560	0,590	0,590	0,578	0,569
S-C	0,694	0,694	0,693	0,701	0,691	0,691	0,691	0,698

^a Os valores de ordem de ligação são iguais para ambas ligações S-O.

Nas ligações sulfonila (S-O), cujas ordens de ligação são de aproximadamente 1,5, ou seja, em que há 50% de caráter de dupla ligação, a representação iônica S^+-O^- , em que o oxigênio possui três *lone pairs*, surge como uma estrutura de Lewis alternativa para interpretar as propriedades desses compostos. As transferências de carga do $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ entre esses orbitais NBO estão relacionadas com a geração dessas estruturas com ligação S^+-O^- [Tabela 5.15 e Figura 5.39].

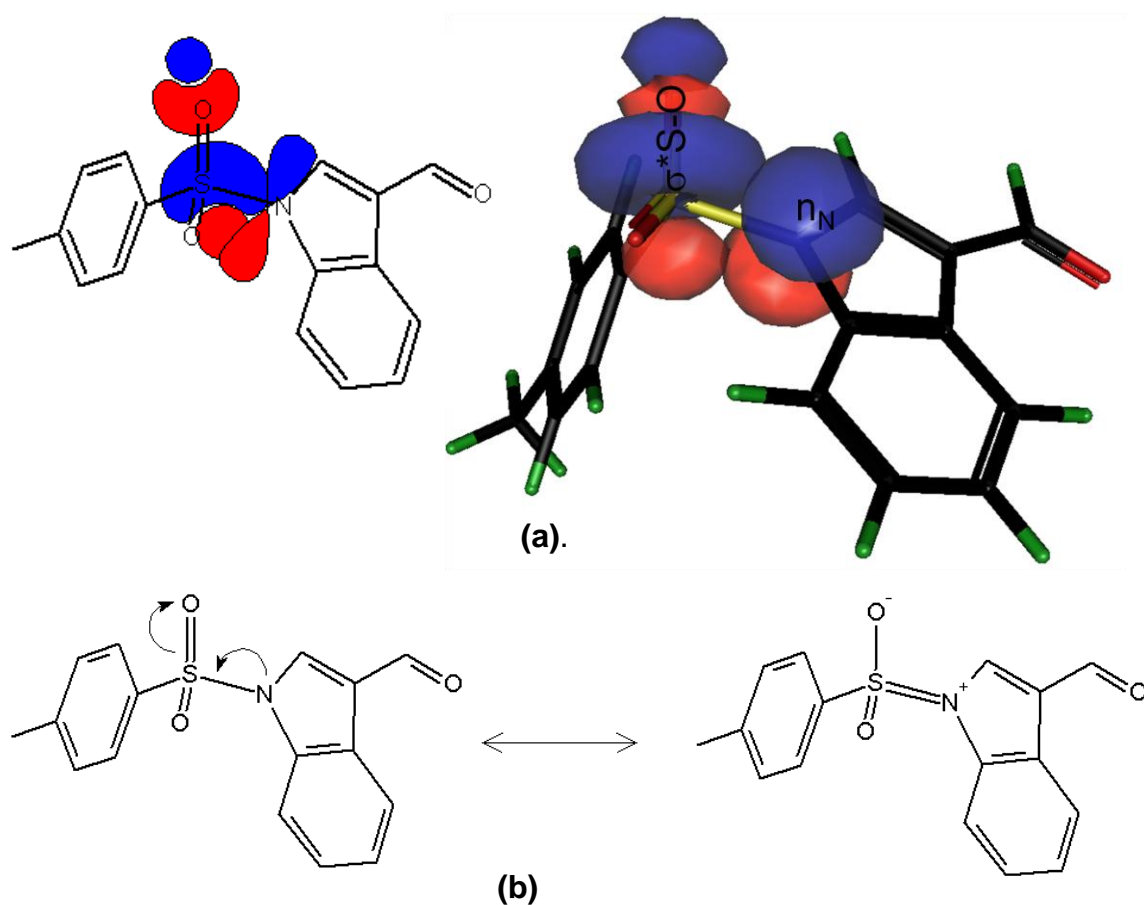


Figura 5.39. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_N \longrightarrow \sigma^*_{S-O}$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação.

Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

Já a hiperconjugação negativa $n_O \longrightarrow \sigma^*_{S-O}$ contribui tanto para a formação quanto para a delocalização das duplas ligações S=O entre as sulfonilas [Tabela 5.15 e Figura 5.40].

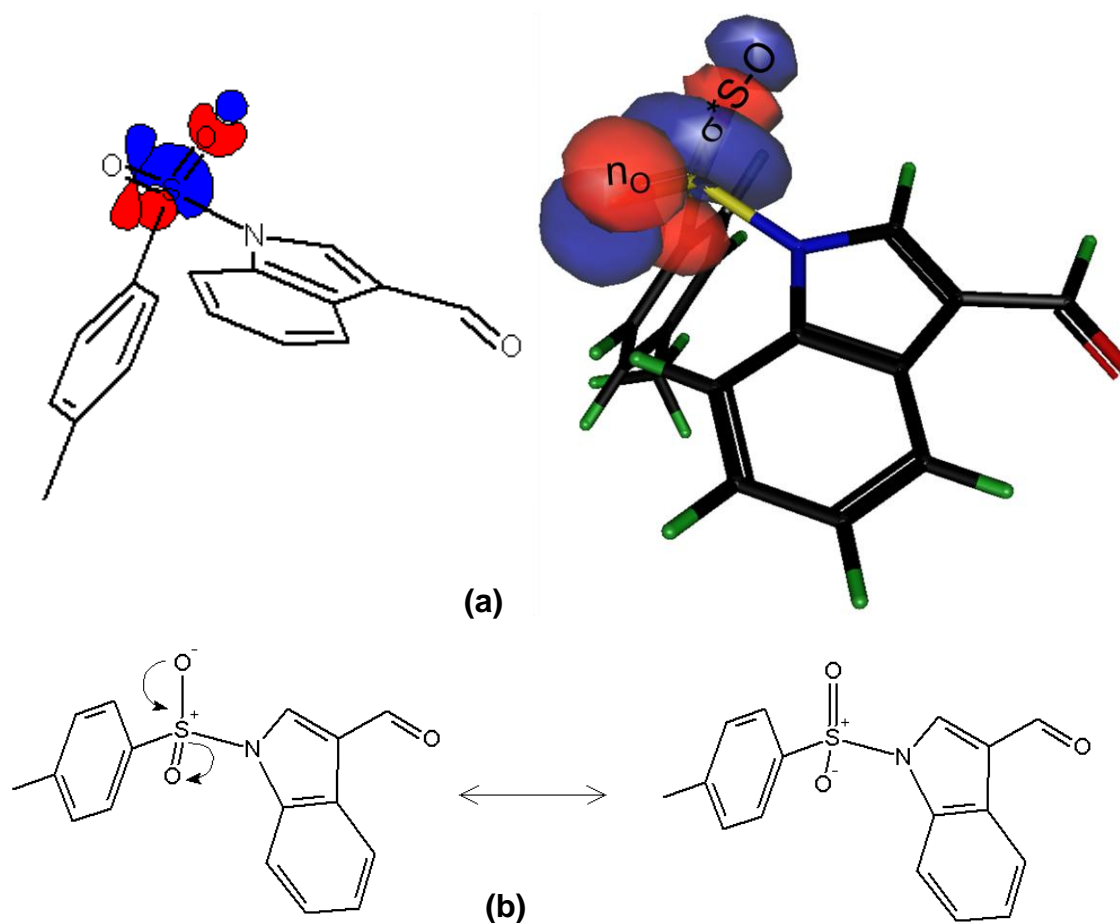


Figura 5.40. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_{\text{O}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

Interações hiperconjugativas $n_{\text{O}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-C}}^*$ e $n_{\text{O}} \longrightarrow \sigma_{\text{S-N}}^*$ se associam com a origem de estruturas zwitteriônicas com os átomos do grupo sulfonamida carregados [Figura 5.41 e Tabela 5.15]. Ordem da ligação S-N em torno 0,6, ou seja, um caráter iônico (S^+N^-) de aproximadamente 40% reflete a forte contribuição dessas espécies para a origem da estabilidade dessa ligação. Como essas interações estão presentes com intensidades semelhantes tanto nas estruturas de mínimo de energia quanto nos complexos ativados, não há uma mudança na ordem de ligação de S-N [Tabelas 5.15 e 5.17].

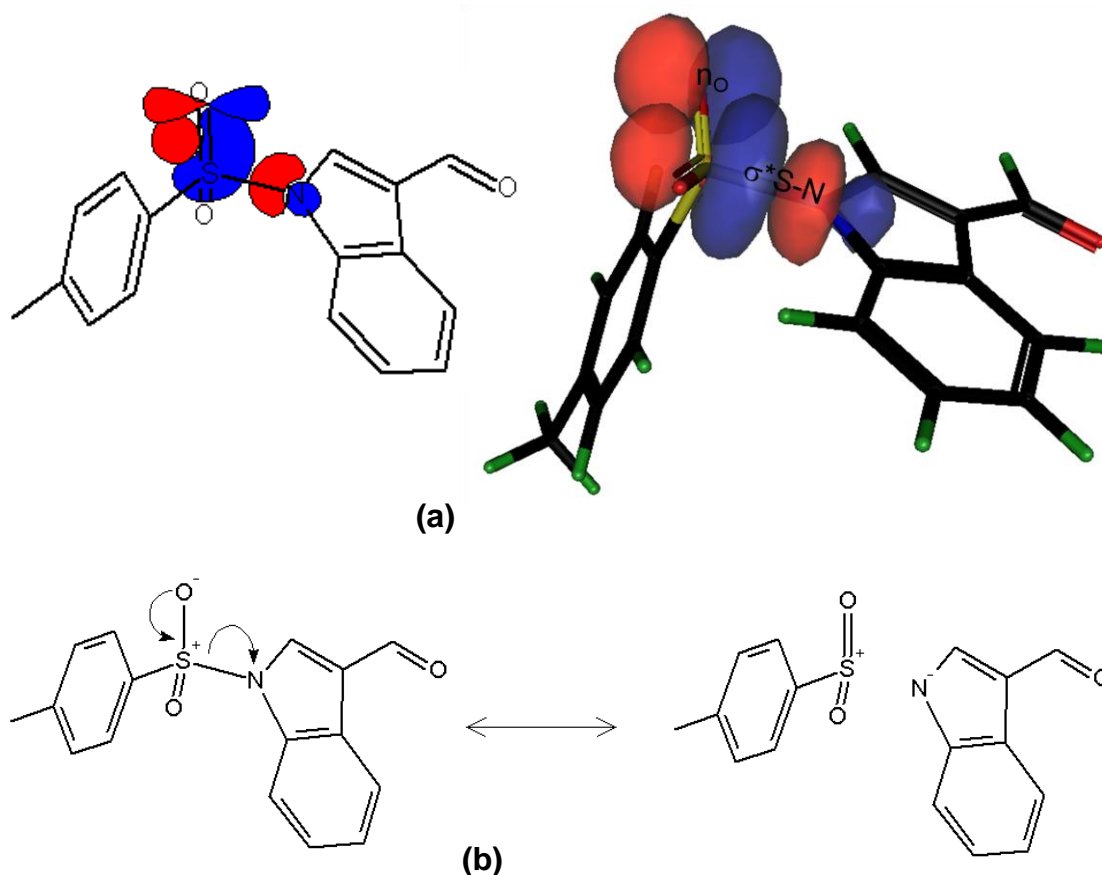


Figura 5.41. Transferência de carga em **1S**: (a) Interação $n_{O} \longrightarrow \sigma_{S-N}^{*}$; (b) estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

Elevadas cargas parciais positivas no enxofre e negativas moderadas no nitrogênio [Tabela 5.16] reiteram a observação de que as interações eletrostáticas colaboram consideravelmente para a força da ligação S-N. A relevância dessa contribuição só não é maior porque o nitrogênio delocaliza sua densidade eletrônica no sistema aromático do anel indol diminuindo, desta forma, sua carga parcial.

As cargas parciais maiores, em módulo, nos estados fundamentais que nos de transição [Tabela 5.16] mostram que essas forças coulômbicas contribuem para a barreira rotacional, visto que a estabilidade dessas interações é proporcional aos valores da carga.

Observa-se também que interações do tipo $n_{N} \longrightarrow \sigma_{S-C}^{*}$ e $n_{N} \longrightarrow d_{S}$, e mais fracamente $n_{N} \longrightarrow \sigma_{S-O}^{*}$, promovem a estabilidade das ligações S-N nas

conformações de mínima energia [Tabela 5.15 Figuras 5.42 e 5.43]. Nesse caso, as delocalizações dos *lone pairs* do nitrogênio são correlacionadas com espécies contribuintes [Figuras 5.42 e 5.43] para a estrutura real das sulfonamidas nas quais a ligação S-N aumenta seu caráter de dupla (S=N).

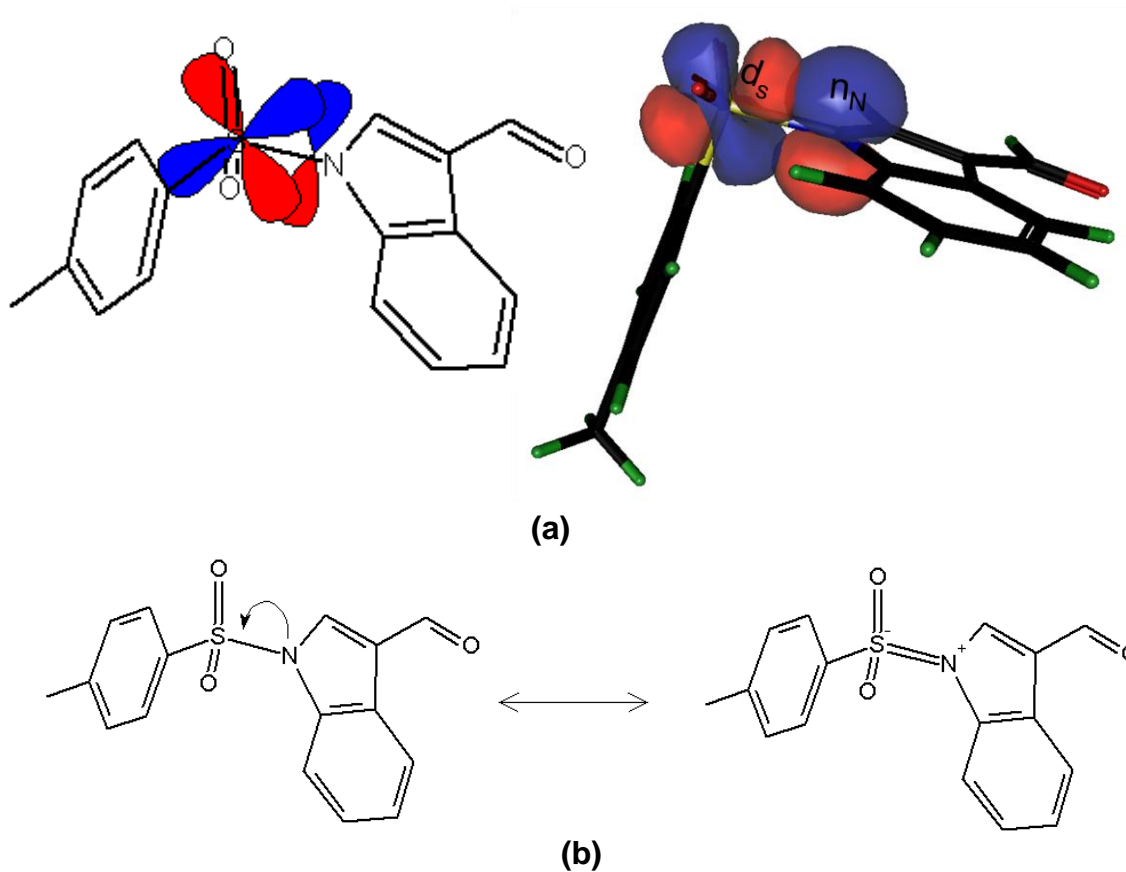


Figura 5.42. Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_N \longrightarrow d_S$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

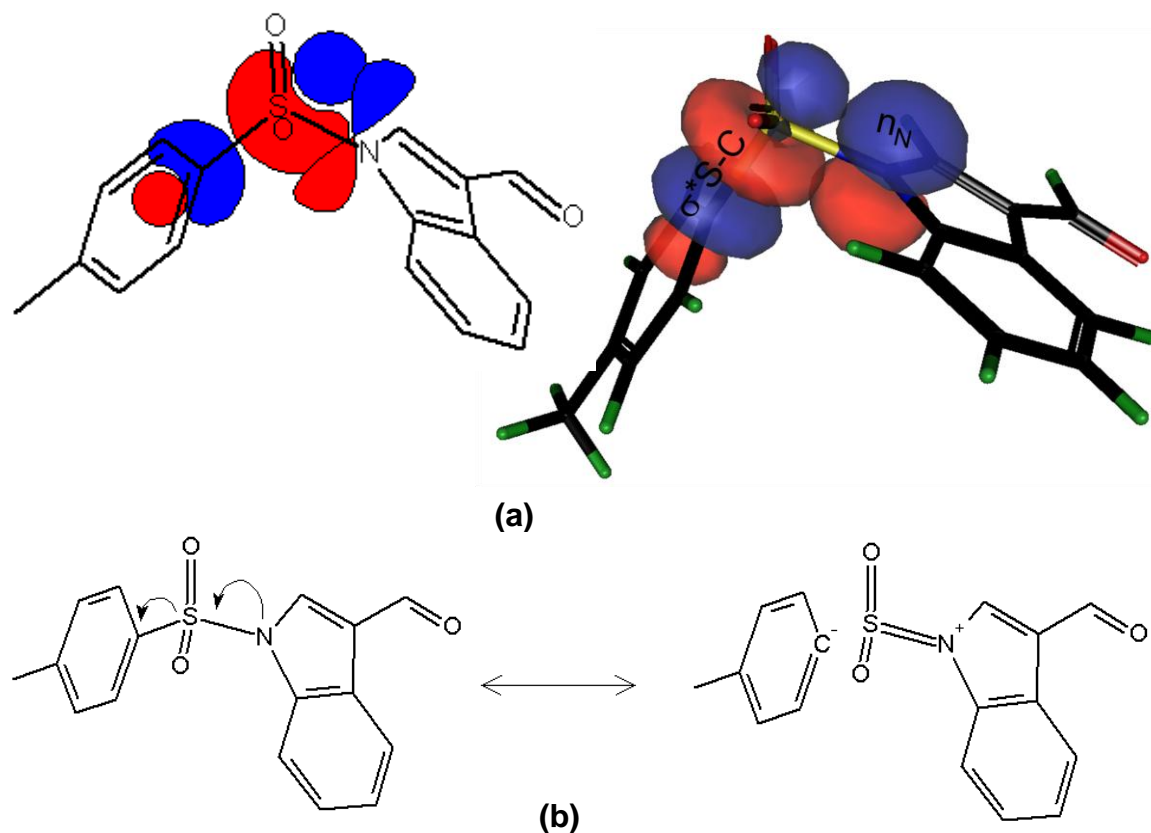


Figura 5.43 Transferência de carga em **1S**: **(a)** Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-C}^*$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

Nos estados de transição, hiperconjugações $n_N \longrightarrow \sigma_{S-C}^*$ não são observadas, mas as interações $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ aumentam sua força na mesma intensidade do que é perdido nas primeiras [Tabela 5.15]; já as interações $n_N \longrightarrow d_S$ apresentam estabilidades similares àsquelas dos mínimos de energia [Tabela 5.15]. Essa hiperconjugação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ também é relacionada com a geração de estruturas zwitteriônicas com a ligação S-N na forma de dupla (S=N) [Figura 5.44]. Assim, novamente, há um efeito compensatório que mantém uma contribuição de dupla ligação (S=N) semelhante durante toda a rotação e, conseqüentemente a ordem de ligação não se altera [Tabela 5.17].

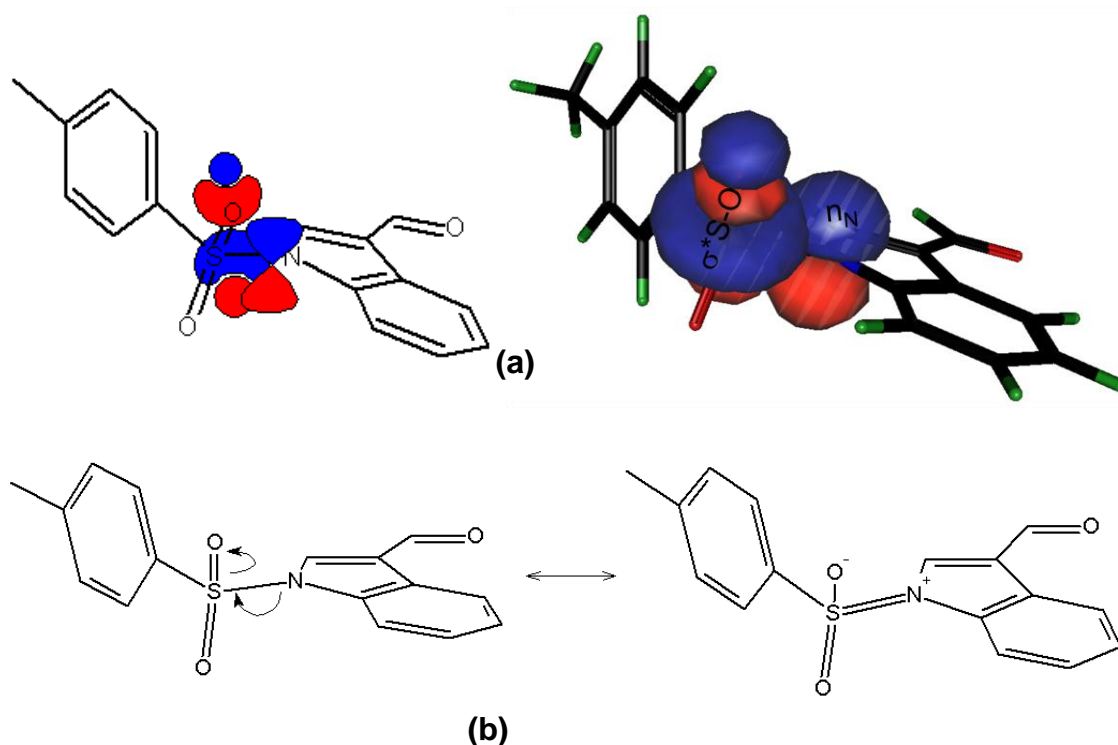


Figura 5.44. Transferência de carga em **1TS(1)**: **(a)** Interação $n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}$; **(b)** estruturas relacionadas com essa hiperconjugação. Superfície de isodensidade de 0,05 a.u.

As interações estéricas entre os *lone pairs* do oxigênio e do nitrogênio contribuem para a barreira rotacional da ligação S-N, uma vez que essas repulsões são mais fortes nos estados de transição [Tabela 5.18 e Figura 5.45].

Tabela 5.18. Energias de Troca Estérica relativas entre os *lone pairs* do oxigênio e nitrogênio

1S		
Estrutura		ΔK
1S(1)		0,0
1TS(1)		0,9
1TS(2)		0,8
2S		
Estrutura		ΔK
2S(1)		0,0
2TS(1)		0,9
2TS(2)		0,9

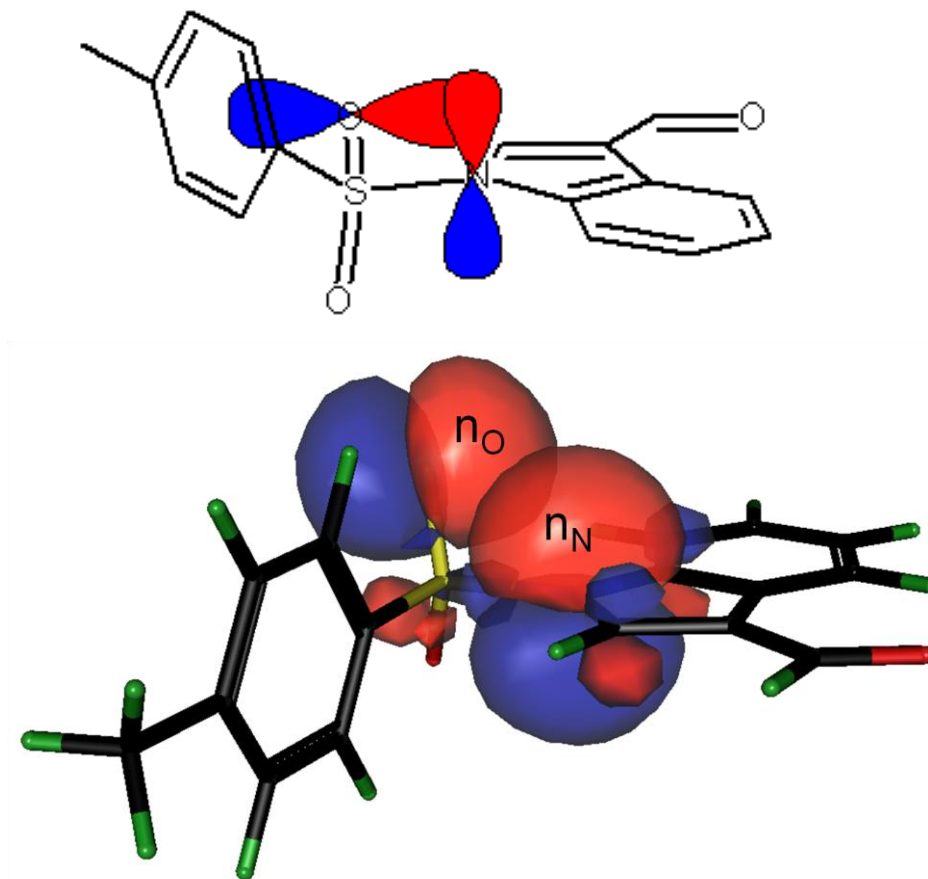


Figura 5.45. Tensões Estéricas entre os *lone pairs* do oxigênio e do nitrogênio em **1TS(1)** . Superfície de isodensidade de 0,01a.u.

6. Conclusões

Os trabalhos descritos nesta tese mostram claramente a importância da Modelagem Molecular para o entendimento de sistemas químicos, sejam estruturas ou mecanismos de reação.

Todos estes estudos já foram publicados, *vide* referências **14**, **30**, **52** e **76** e os Anexos III, IV, V e VI.

6.1. Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação

No primeiro estudo, foi possível racionalizar as sulfonilações do composto (2R,3S,6S)-2-(hidroximetil)-6-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol [**1-OH**], por meio de análises da estabilidade da substituição do cloreto (Cl⁻) partindo do complexo ativado até o fim da coordenada reacional. O átomo de cloro (Cl) realiza dois conjuntos de interações, ligações de hidrogênio C-H...Cl e interação secundária S...Cl, cujos campos de força se opõem. Enquanto as ligações de hidrogênio estabilizam a saída desse átomo na forma Cl⁻, na estrutura das espécies reagentes as interações S...Cl promovem sua retenção.

No complexo ativado da mesilação de **1-OH**, essas interações possuem energias semelhantes e, assim, ao longo do caminho reacional as ligações de hidrogênio C-H...Cl superam as interações S...Cl possibilitando a ocorrência da sulfonilação via mesilato. Por outro lado, a estrutura de transição da tosilção apresenta interações secundárias S...Cl muito mais estáveis do que as ligações de hidrogênio, fato que impede a formação do tosilato. Portanto, a avaliação da estabilidade dessas interações configura-se como uma forma de decisão sobre a ocorrência ou não de sulfonilação na hidroxila primária de **1-OH** e de predição para hidroxilas em compostos com estruturas similares. Ademais, essa investigação constitui-se como etapa inicial para a formulação de mecanismos reacionais mais robustos para sulfonilações, que é uma reação muito aplicada, porém pouco analisada teoricamente.

6.2. Click Chemistry: Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino

Os estudos de Modelagem Molecular evidenciaram o grande potencial do uso combinado de dados empíricos e cálculos mecânico-quântico para a compreensão da Termoquímica de sistemas reacionais na pesquisa sobre as

cicloadições entre azidas orgânicas e (organotelanil)alcinos. Os cálculos indicam que há uma elevada *driving force* (aproximadamente $100 \text{ kcal.mol}^{-1}$) na direção da formação dos produtos (triazol). Dentre os possíveis produtos, aquele em que o átomo de Telúrio está ligado na posição **5** é o mais estável, como consequência da realização de interações C-H..Te bastante fortes, mesmo com o substituinte *n*-butiltelureto apresentando impedimento estérico maior nessa posição, visto que está empacotado entre anéis fenila. Os resultados experimentais mostraram reações rápidas e seletivas para o triazol com o Te ligado em **5**.

Como esta reação de cicloadição é rápida, seletiva e ainda geradora do triazol de menor energia livre de Gibbs (ΔG), pode ser classificada como uma *Click Chemistry Reaction*. Portanto, esta reação de cicloadição benzilazida/[butiltelanil]alcino poderá ser utilizada para a produção seletiva dos triazois com o Te na posição **5** do anel e posterior funcionalização dessa posição.

6.3. Compostos com anéis: 7 e 9 membros.

A Modelagem Molecular das estruturas de dois sesquiterpenos extraídos da *H. reniformis* apresenta, uma vez mais, a relevância da combinação experimento/cálculo, pois somente dessa forma foi possível a elucidação das conformações e configurações relativas dos anéis de 7 e 9 membros. Dados de espectroscopia de RMN, deslocamentos químicos em regiões que indicam (des)blindagem, tensões estéricas observadas por meio de fenômenos NOE, foram correlacionados com as interações entre as densidades eletrônicas de seus orbitais, principalmente com respeito a Energia de Troca dessas interações.

As interações observadas no RMN e quantificadas pelas energias de Troca Estérica do modelo NBO levaram a atribuição de uma conformação de cadeira torcida (TC) para o composto 6-(2-hidroxiopropi-2-il)-3-metil-2-(3-oxobutil) em que os substituintes 3-oxobutil e 2-hidroxiopropi-2-il estão em posições pseudoequatoriais e a metila [$\text{CH}_3(14)$] está em posição pseudoaxial. Portanto, as configurações relativas são S,R,S para os carbonos C1, C7 e C10, respectivamente. No composto 5,9,9-trimetil-8-(3-oxobutil)oxonano-2,6-diona, que possui um anel de 9 membros, os estudos mostraram uma estrutura com o anel na conformação cadeira-cadeira torcida (TCC) em que os substituintes 3-oxobutil e duas metila [$\text{CH}_3(12)$ e $\text{CH}_3(14)$] estão em pseudoequatorial e a outra metila, em pseudoaxial. Nessas posições as configurações relativas são R,S para C7 e C10, respectivamente.

6.4. Ligação Química: Sulfonamidas

A combinação dos estudos de difração de raios X / *in silico* de alguns derivados de 1-(arilsulfonil)indol permitiu a obtenção de uma grande quantidade de dados sobre a estabilidade de sulfonamidas que contribuíram para o entendimento sobre a ligação sulfonamida e que serão de grande utilidade nos estudos de Engenharia de Cristais.

Nesse conjunto de sulfonamidas, algumas apresentam estruturas cristalográficas com duas conformações (relacionadas pela rotação de 180° sobre a ligação S-N) em suas unidades assimétricas, enquanto outras exibem apenas um confômero na unidade assimétrica. Os cálculos mecânico-quânticos revelaram que esses confômeros rotacionais isolados possuem a mesma estabilidade e que se interconvertem, principalmente, por um caminho de baixa barreira rotacional, entre 2,5 e 3,0 kcal.mol⁻¹, mostrando que não há características predominantes em suas estruturas eletrônicas que direcionem a adoção de um ou de ambos rotâmeros no cristal, ou seja, são efeitos do empacotamento cristalino que controlam esse fenômeno. Estas conclusões foram corroboradas por experimentos de RMN em temperaturas variadas, os quais também mostram apenas uma conformação em solução.

A origem da estabilidade da ligação S-N reside em uma forte delocalização eletrônica no sistema sulfonamida resultante de efeitos hiperconjugativos. No caso dos compostos estudados, derivados do 1-(arilsulfonil)indol, a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares C-H...O pelos oxigênios sulfonílicos também contribuem para a estabilidade do grupo sulfonamida.

A Modelagem Molecular permitiu racionalizar essa delocalização por meio de análises de carga parcial e de transferência de densidade eletrônica entre pares de orbitais (doador-aceptor) de acordo com o modelo NBO. As cargas e interações obtidas nesses cálculos indicam que as estruturas desses compostos são formadas pela contribuição de diversas espécies em que as ligações do grupo sulfonamida apresentam tanto caráter iônico quanto de dupla ligação.

As hiperconjugações $n_O \longrightarrow \sigma_{S-N}^*$ se associam à formação das estruturas com ligação iônica (S⁺ N⁻), enquanto que $n_N \longrightarrow d_S$ e $n_N \longrightarrow \sigma_{S-C}^*$ e

Conclusões

$n_N \longrightarrow \sigma_{S-O}^*$ geram as formas de dupla ligação (S=N). Como essas interações se compensam entre estados de mínimo de energia e de transição, não há uma contribuição líquida para a mudança na ordem de ligação.

A origem da barreira rotacional está relacionada com as interações eletrostáticas mais estáveis no estado fundamental e com os maiores impedimentos estéricos nos complexos ativados.

7. Referências Bibliográficas

1. MORITA,J.; NAKATSUJI,H.; MISAKI,T.; TANABE,Y. "Water-solvent method for tosylation and mesylation of primary alcohols promoted by KOH and catalytic", *Green Chem.*, **7**: 711,2005.
2. ABALKA,G.W.;VARMA,M.; VARMA, R.S.; SRIVASTAVA,P.C.; KNAPP,F.F. "Tosylation of Alcohols", *J. Org. Chem.*, **51**: 2386, 1986.
3. SEKERA,C.; MARVEL,S. "Higher Alkyl Sulfonates." *J. Am. Chem. Soc.*, **55**: 345, 1933.
4. WOTHERS,P.; GREEVES,N.; WARREN,S; CLAYDEN,J. *Organic Chemistry*, 1 ed., New York, Oxford University Press, 2001, cap 19.
5. MCMURRY,J., *Química Orgânica*, Tradução de Ana Flávia Nogueira e Izilda Aparecida Bagatin. 6ed., São Paulo, Pioneira Thomson Learningess, 2005, cap. 11 e 17.
6. SOLOMONS,T.W.G.; FRYHLE,C.B. *Química Orgânica*, 1. Tradução de Robson Mendes Matos e Délio Soares Raslan. 8ed., Rio de Janeiro, LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2005, cap. 11.
7. BRUICE,.P.Y., *Química Orgânica*,. Tradução de Débora Omena Futuro, Alessandra Leda Valverde, Carlos Magno Rocha Ribeiro, Estela Maris Freitas Muri, Maria Behrens, Thelma De Barros Machado. 4ed.,vol.1. São Paulo, Pearson Prentice Hall, 2006, cap. 12.
8. KIM,C.; KEUM,J.E.; YU,S.H.; KO,S.Y. "Regioselective Mitsunobu-tosylation of 1,2-diols", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **30**: 1671, 2009.
9. O'DONNELL,C.J.; BURKE,S.D. "Selective mesylation of vicinal diols: A systematic case study", *J. Org. Chem.*, **63**: 8614, 1998.
- 10.GALYNKER,I.; STILL,W.C. "A simple method for Tosylation with inversion", *Tetrahedron Lett.*, **23**: 4461, 1982.
- 11.YAMAZAKI,T.; HIRAOKA,S.; SAKAMOTO,J.; KITAZUME,T."Mesyloxy-group migration as the stereoselective preparation method of various functionalized olefins and its reaction mechanism", *Org. Lett.*, **3**: 743, 2001.
- 12.ONOMURA,O.; MITSUDA,M.;NGUYEN,M.T.T.; DEMIZU,Y. "Asymmetric tosylation of racemic 2-hydroxyalkanamides with chiral copper catalyst", *Tetrahedron Lett.*, **48**: 9080, 2007.
- 13.LYASHCHUK, S. N.; PANCHENKO,B. V.; GERSHIKOV, A. G.; SKRYPNIK, Y. G.; BEZRODNYI, V. P.; "Theoretical Analysis of Structure and Energetics of Intermediates in Catalytic Reactions of Alkanesulfonylation", *Theor. Exp. Chem.*, **27**(2): 146, 1991.
- 14.STEFANI,H.A.; SILVA,N.C.S.; MANARIN,F.; LÜDTKE,D.S.; ZUKERMAN-SCHPECTOR,J.; MADUREIRA,L.S.; TIEKINK,E.R.T.; "Synthesis of 1,2,3-

- triazolylpyranosides through click chemistry reaction”, *Tetrahedron Letters*, **53**: 1742, 2012.
15. KOLB, H.C.; SHARPLESS, K.B. “The growing impact of click chemistry on drug discovery”, *Drug Discov. Today*, 8 (24): 1128, 2003.
16. KOLB, H.C.; FINN, M.G.; Sharpless, K.B. “Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**: 2004, 2001.
17. DEMKO, Z.P.; SHARPLESS, K.B. “A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Sulfonyl Tetrazoles from Azides and Sulfonyl Cyanides”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(12): 2110, 2002.
18. FLEMING, A. “On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to Their Use in the Isolation of B. influenzae”, *Brit. J. Exp. Pathol.*, 10: 226, 1929.
19. CHAIN, E.; FLOREY, H.W.; GARDNER, A.D.; HEATLEY, N.G.; JENNINGS, M.A.; ORR-EWING, J.; SANDERS, A. G. “Penicillin as a Chemotherapeutic Agent”, *The Lancet*, **236**(6104): 226, 1940.
20. ABRAHAM, E.P.; CHAIN, E. “An Enzyme from Bacteria Able To Destroy Penicillin”, *Nature*, **146**: 837, 1940.
21. HARVEY, A.L. “Natural products in drug discovery”, *Drug Discov. Today*, 13 (19-20): 894, 2008.
22. ROSTOVTSEV, V.V.; GREEN, L.G.; FOKIN, V.V.; SHARPLESS, K.B. “A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(14): 2596, 2002.
23. ZHANG, L.; CHEN, X.; XUE, P.; SUN, H.H.Y.; WILLIAMS, I.D.; SHARPLESS, K.B.; FOKIN, V.V.; JIA, G. “Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides” *J. Am. Chem. Soc.*, 127(46): 15998, 2005.
24. HEIN, J. E.; TRIPP, J.C.; KRASNOVA, L.B.; SHARPLESS, K.B.; FOKIN, V.V.; “Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48(43): 8018, 2009.
25. WORRELL, B.T.; MALIK, J.A.; FOKIN, V.V. “Direct evidence of a dinuclear Copper intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions”, *Science*, **340**: 457, 2013.
26. HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V.V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K.B.; FOKIN, V.V. “Copper(I)-Catalyzed synthesis of Azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates” *J. Am. Chem. Soc.* **127**: 210, 2005.
27. MELDAL, M.; TORNØE, C.W. “Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition” *Chem. Rev.* **108**: 2952, 2008.

28. BOREN, C.B.; NARAYAN, S.; RASMUSSEN, L.K.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LIN, Z.; JIA, G.; FOKIN, V.V.; "Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**: 8923, 2008.
29. BOZ, E.; TÜZÜN, N.Ş.; "Reaction mechanism of ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction: A DFT study" *J. Organomet. Chem.* **724**: 167, 2013
30. STEFANI, H.A.; VASCONCELOS, S.N.S.; MANARIN, F.; LEAL, D.M.; SOUZA, F.B.; MADUREIRA, L.S.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; EBERLIN, M.N.; GODOI, M.N.; DE SOUZA GALAVARNA, R. "Synthesis of 5-Organotellanyl-1H-1,2,3-triazoles: Functionalization of the 5-Position Scaffold by the Sonogashira Cross-Coupling Reaction", *Eur. J. Org. Chem.*, 2013(18): 3780, 2013.
31. MCQUARRIE, D.A.; SIMON, J.D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*, Student Edition, New Delhi, Viva, 2010.
32. WOTHERS, P.; GREEVES, N.; WARREN, S.; CLAYDEN, J. *Organic Chemistry*, 1 ed., New York, Oxford University Press, 2001, cap 18.
33. BOCIAN, D. F.; PICKETT, H. M.; ROUNDS, T.C.; STRAUSS, H.L. "Conformations of Cycloheptane", *J. Am. Chem. Soc.*, 97(4): 687, 1975.
34. EVANS, D.G.; BOEYENS, J.C.A., "The conformation of nine-membered rings", *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci*, 46(4):524, 1990.
35. WIBERG, K.B. "Bent Bonds in Organic Compounds", *Acc. Chem. Res.*, 29(5): 229, 1996.
36. EVANS, D.G.; BOEYENS, J.C.A., "Conformational Analysis of Ring Pucker", *Acta Cryst.* **B45**: 581, 1989.
37. CREMER, D.; POPLE, J.A. "General definition of ring puckering coordinates", *J. Am. Chem. Soc.*, 97(6): 1354, 1975.
38. IULEK, J.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. "CONFORMA: A program for determining ring conformations and puckering coordinates" *Quím. Nova*, 20(4): 433, 1997.
39. HENDRICKSON, J.B. "Molecular geometry. V. Evaluation of functions and conformations of medium rings", *J. Am. Chem. Soc.*, 89(26): 7036, 1967.
40. BOESSENKOOL, I.K.; BOEYENS, J.C.A. "Identification of the conformational type of seven-membered rings", *J. Cryst. Mol. Struct.*, 10(1-2):11, 1980.
41. ALLINGER, N.L. "Conformational Analysis. III. Applications to Some Medium Ring Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, 81(21): 5727, 1959.
42. BOEYENS, J.C.A. "The conformation of six-membered rings", *J. Cryst. Mol. Struct.*, 8(6): 317, 1978.

43. BÉRCES, A.; WHITFIELD, D.M.; NUKADA, T., "Quantitative description of six-membered ring conformations following the IUPAC conformational nomenclature" *Tetrahedron*, **57**: 477, 2001.
44. HENDRICKSON, J.B. "Molecular geometry. IV. The Medium Rings", *J. Am. Chem. Soc.*, **86**(22): 4854, 1964.
45. LEVINE, I. *Quantum Chemistry*. 5a ed. New Jersey, Prentice Hall, 2000.
46. LEWIS, G.N. "The Atom and the Molecule", *J. Am. Chem. Soc.*, **38**(4): 762, 1916.
47. BALABAN, A.T.; ONICIU, D.C.; KATRITZKY, A.R. "Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry", *Chem. Rev.*, **104** (5): 2777, 2004.
48. JONES, C.R.; BUTTS, C.P.; HARVEY, J.N. "Accuracy in determining interproton distances using Nuclear Overhauser Effect data from a flexible molecule", *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**: 145, 2011.
49. ATKINS, P.; de Paula, J. *Physical Chemistry*. 8ed. Nova York, Oxford Press, 2006, cap 15.
50. HU, H.; BRADLEY, S.A.; KRISHNAMURTHY, K. "Extending the limits of the selective 1D NOESY experiment with an improved selective TOCSY edited preparation function", *J. Magn. Reson.*, **171**(2): 201, 2004.
51. STOTT, K.; KEELER, J.; VAN, Q.N.; SHAKA, A.J. "One-Dimensional NOE Experiments Using Pulsed Field Gradients", *J. Magn. Reson.*, **125**(2): 302, 1997.
52. PEREIRA, M.D.P.; DA SILVA, T.; LOPES, L.M.X.; KRETTLI, A.U.; MADUREIRA, L.S.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. "4,5-Seco-Guaiane and a Nine-Membered Sesquiterpene Lactone from *Holostylis reniformis*", *Molecules*, **17**(12): 14046, 2012.
53. WOTHERS, P.; GREEVES, N.; WARREN, S.; CLAYDEN, J. *Organic Chemistry*, 1 ed., New York, Oxford University Press, 2001.
54. BHARATAM, P.V.; AMITA, G.A.; KAUR, D. "Theoretical studies on S–N interactions in sulfonamides", *Tetrahedron*, **58**(9): 1759, 2002.
55. DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G. "An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids", *J. Org. Chem.*, **73**(10): 3967, 2008.
56. DENMARK, S.E.; O'CONNOR, S.P.; WILSON, S.R. "Solution and Solid-State Studies of a Chiral Zinc–Sulfonamide Complex Relevant to Enantioselective Cyclopropanations", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**(8): 1149, 1998.
57. TAKAHASHI, H.; YOSHIOKA, M.; OHNO, M.; KOBAYASHI, S. "A catalytic enantioselective reaction using a C₂-symmetric disulfonamide as a chiral ligand: cyclopropanation of allylic alcohols by the Et₂Zn-CH₂I₂-disulfonamide system", *Tetrahedron Lett.*, **33**(18): 2575, 1992.

58. SILVA, L.E.; DE SOUSA JR., P.T.; JOUSSEF, A.C.; PIOVEZAN, C.; NEVES, A. "Synthesis, Structure and physicochemical properties of Zinc and Copper Complexes Based on Sulfonamides containing 8-Aminoquinoline Ligands", *Quím. Nova*, 31(5): 1161, 2008.
59. LIN, X.; DORR, H.; NUSS, J.M. "Utilization of Fukuyama's sulfonamide protecting group for the synthesis of N-substituted α -amino acids and derivatives", *Tetrahedron Lett.*, 41(18): 3309, 2000.
60. NYASSE, B.; GREHN, L.; MAIA, H.L. S.; MONTEIRO, L.S.; RAGNARSSON, U. "2-Naphthalenesulfonyl as a Tosyl Substitute for Protection of Amino Functions. Cyclic Voltammetry Studies on Model Sulfonamides and Their Preparative Cleavage by Reduction", *J. Org. Chem.*, 64(19): 7135, 1999.
61. YASUHARA, A.; SAKAMOTO, T. "Deprotection of N-sulfonyl nitrogen-heteroaromatics with tetrabutylammonium fluoride", *Tetrahedron Lett.*, 39(7): 595, 1998.
62. HENRY, R.J. "The mode of action of Sulfonamides". *Bacteriol. Rev.*, 7(4): 175, 1943.
63. OTTEN, H. "Domagk and the development of the sulphonamides", *J. Antimicrob. Chemother.*, 17(6): 689, 1986.
64. NOBLE, W.C. "The sulphonamides: an early British perspective", *J. Antimicrob. Chemother.*, 17(6): 690, 1986.
65. BALL, P. "Toxicity of sulphonamide-diaminopyrimidine combinations: implications for future use", *J. Antimicrob. Chemother.*, 17(6): 694, 1986.
66. Bactrim[®], http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/B/Bactrim/Bula-Bactrim-Paciente.pdf. Acessado em 03/06/2014
67. ASGARI, Q.; KESHAVARZ, H.; REZAEIAN, M.; MOTAZEDIAN, M.H.; SHOJAEE, S.; MOHEBALI, M.; MIRI, R. "Direct Effect of Two Naphthalene-Sulfonyl-Indole Compounds on Toxoplasma gondii Tachyzoite," *J. Parasitol. Res.*, 2013: 1, 2013.
68. NIROGI, R.V. S.; KOTHMIRKAR, P.; KAMBHAMPATI, R.; KONDA, J.B.; AREPALLI, S.P.; NARASIMHAREDDY, G.; DESHPANDE, A.D.; BANDYALA, T.; SHINDE, A.K.; DUBEY, P.K. "Novel and Potent 5-Piperazinyl Methyl-N1-aryl Sulfonyl Indole Derivatives as 5-HT₆ Receptor Ligands", *ACS Med. Chem. Lett.* 1(7): 340, 2010.
69. HRABAL II, J.A.; Glendening, E.D. "Resonance in Formamide and its chalcogen replacement analogues: A Natural population analysis/Natural Resonance theory viewpoint". *J. Am. Chem. Soc.*, 119: 12940, 1997.
70. WIBERG, K.B.; RABLEN, P.R. "Why does Thioformamide have a larger rotational barrier than Formamide?". *J. Am. Chem. Soc.*, 117: 2201, 1995.

71. ILIEVA, S.; HADJIEVA, B.; GALABOV, B.; DINCHOVA, E. "On the origin of higher rotational barriers in thioamides than in amides. Remote substituent effects on the conformational stability of the thioamide group in thioacetanilides". *J. Phys. Chem. A.*, **107**: 5854, 2003.
72. ALLEN, F.H.; KENNARD, O.; WATSON, D.G.; BRAMMER, L.; ORPEN, A.G.; TAYLOR, R. "Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (12): S1, 1987.
73. LYAPKALO, I.M.; REISSIG, H.U.; SCHÄFER, A.; WAGNER, A. "Study of Unusually High Rotational Barriers about S-N Bonds in Nonfluorobutane-1-sulfonamides: The Electronic Nature of the Torsional Effect" *Helv. Chim. Acta*, 85(12): 4206, 2002.
74. RANDALL, E.W.; ELLNER, J.J.; ZUCKERMAN, J.J. "(p → d)-π Interactions in the Silicon-Nitrogen Bond. An experimental test", *J. Am. Chem. Soc.*, 88(3): 622, 1966.
75. REED, A.E.; SCHLEYER, P.V. R. "Chemical bonding in hypervalent molecules. The dominance of ionic bonding and negative hyperconjugation over d-orbital participation", *J. Am. Chem. Soc.*, 112(4): 1434, 1990.
76. ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J.; MADUREIRA, L.S.; WULF, G.D.; STEFANI, H.A.; VASCONCELOS, S.N.S.; NG, S.W.; TIEKINK, E.R.T. "Synthesis, Molecular and Crystal Structure Analysis of 1-(4-Methylbenzenesulfonyl)indole-3-carbaldehyde and DFT Investigation of Its Rotational Conformers", *Molecules*, 19(2): 1990, 2014.
77. CSD - Cambridge Structural Database, <http://www.ccdc.cam.ac.uk/pages/Home.aspx> acessado em 15/01/2014.
78. PEPINSKY, R. "Crystal Engineering – New concept in crystallography". *Phys. Rev.*, **100**: 971, 1955.
79. ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J.; TIEKINK, E.R.T. "What is a co-crystal?" *Z. Kristallogr.*, **223**: 233, 2008
80. DESIRAJU, G.R., *Crystal Engineering: The design of Organic Solids*, 1a ed. Amsterdam, Elsevier, 1989.
81. ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J.; HAIDUC, I. "Tellurium... pi-aryl interactions: a new bonding motif for supramolecular self-assembly and crystal engineering", *Cryst. Eng. Comm.*, 4(33): 178, 2002.
82. MADUREIRA, L.S. **Influência do empacotamento cristalino nas conformações de N,N'-bis(piridina-n-ilmetil) etanodiamidas e tioamidas análogas (n= 2, 3, 4)**. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2010. *Dissertação de mestrado*, 230 p.

83. LEVINE, I.; Quantum Chemistry. 5a ed. New Jersey, Prentice Hall, 2000. cap. 13 e 15.
84. MORGON, H.N.; COUTINHO, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1a ed. São Paulo, Editora Livraria da Física, 2007. cap. 1.
85. MORGON, H.N.; COUTINHO, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1a ed. São Paulo, Editora Livraria da Física, 2007. cap. 3.
86. KOHN, W.; HOHENBERG, P. "Inhomogeneous electron gas". *Phys. Rev.*, **136**: B864, 1964.
87. KOHN, W.; SHAM, L.J. "Self-consistent equation including exchange and correlation effects". *Phys. Rev.*, **140**: A1133, 1965.
88. BECKE, A. D. "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange". *J. Chem. Phys.*, **98**: 5648, 1993.
89. POPLE, J.A.; HEAD-GORDON, M.; FOX, D. J.; RAGHAVACHARI, K.; CURTISS, L. A. "Gaussian-1-theory: A general procedure for prediction of molecular energies". *J. Chem. Phys.*, **90**: 5622, 1989.
90. CURTISS, L.A.; JONES, C.; TRUCKS, G.W.; RAGHAVACHARI, K.; POPLE, J.A. "Gaussian-1 theory of molecular energy for second row compounds". *J. Chem. Phys.*, **93**: 2537, 1990.
91. VOSKO, S.H.; WILK, L.; NUSAIR, M. "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: A critical analysis," *Can. J. Phys.*, **58**: 1200, 1980.
92. BECKE, A. D. "Density functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior". *Phys. Rev. B.*, **38**: 3098, 1988.
93. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density". *Phys. Rev. B.*, **37**: 785, 1988.
94. JENSEN, F. "Locating transition structures by mode following: A comparison of six methods on the Ar8 Lennard-Jones potential." *J. Chem. Phys.*, **102**: 6706, 1995.
95. BANERJEE, A.; ADAMS, N.; SIMONS, J.; SHEPARD, R. "Locating transition structures by mode following: A comparison of six methods on the Ar8 Lennard-Jones potential." *J. Phys. Chem.*, **89**: 52, 1985.
96. http://www.msg.ameslab.gov/gamess/GAMESS_Manual/refs.pdf, acessado em 10/06/2014.
97. http://www.gaussian.com/g_whitepap/vib.htm, acessado em 10/06/2014.
98. http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo.htm, acessado em 10/06/2014.

99. ATKINS, P.; De PAULA, J. *Physical Chemistry*. 8ed. Nova York, Oxford Press, 2006.
100. BECKE, A.D.; EDGECOMBE, K.E. "A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems" *J. Chem. Phys.*, **92**: 5397, 1990.
101. RUEDENBERG, K.; EDMISTON, C.; "Localized Atomic and Molecular Orbitals" *Rev. Mod. Phys.*, **33**: 457, 1963.
102. REED, A.E.; WEINSTOCK, R.B.; WEINHOLD, F. "Natural population analysis", *J. Chem. Phys.*, **83**: 735, 1985.
103. FOSTER, J.P.; WEINHOLD, F. "Natural Hybrid Orbitals" *J. Am. Chem. Soc.*, **102**: 7211, 1980.
104. REED, A.E.; WEINHOLD, F. "Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer" *J. Chem. Phys.*, **78**: 4066, 1983.
105. REED, A.E.; WEINHOLD, F. "Natural localized molecular orbitals" *J. Chem. Phys.*, **83**: 1736, 1985.
106. REED, A.E. "Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint" *Chem. Rev.*, **88**: 899 1988.
107. MAYER, I. "On Löwdin's Method of symmetric orthogonalization." *Int. J. Quant. Chem.*, **90**: 63, 2002.
108. TRUHLAR, D.G.; LI, J.; ZHU, T.; CRAMER, C.J.; "New class IV charge model for extracting accurate partial charges from wave functions." *J. Phys. Chem. A*, **102**: 1820, 1998.
109. BRUHN, G.; DAVIDSON, E.T.R.; MAYER, I.; CLARK, A.E. "Löwdin population analysis with and without rotational invariance." *Int. J. Quant. Chem.*, **106**: 2065, 2006.
110. BADENHOOP, J.K.; WEINHOLD, F. "Natural bond analysis of steric interactions" *J. Chem. Phys.*, **107**: 5406, 1997
111. BADER, R.F.W. *Atoms in Molecules* Claredon Press, Oxford, 1990.
112. BADER, R.F.W. "A Quantum Theory of Molecular Structure and its Applications" *Chem. Rev.*, **91**: 893, 1991.
113. GRANOVSKY, A. A. Firefly versions 8.0.0; 7.1.G; 7.1.F [www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)
114. SCHMIDT, M.W.; BALDRIDGE, K.K.; BOATZ, J.A.; ELBERT, S.T.; GORDON, M.S.; JENSEN, J.H.; KOSEKI, S.; MATSUNAGA, N.; NGUYEN, K.A.; SU, S.; WINDUS, T.L.; DUPUIS, M.; MONTGOMERY, J.A., "General atomic and molecular electronic structure system", *J. Comput. Chem.* 14(11): 1347, 1993

115. GLENDENING, E.D.; BADENHOOP, J. K.; REED, A.E.; CARPENTER, J.E.; BOHMANN, J.A.; MORALES, C. M.; WEINHOLD, F. NBO 5.G. (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2004)
<http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>
116. AIMAll (Version 13.05.06), KEITH, T.A., TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2014 aim.tkgristmill.com
117. BODE, B.M.; GORDON, M.S. "MacMolPlt: A graphical user interface for GAMESS", *J. Mol. Graph. Mod.*, **16**: 133, 1998.
118. ACD/ChemSketch Freeware, version 8.17, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2014.
119. ALLOUCHE, A-R. "Gabedit - A graphical user interface for computational chemistry softwares", *J. Comput. Chem.*, **32**: 174, 2011.
120. HyperChem® 5.01 Computational Chemistry, Waterloo, Ont. N2L 3X2, Canada, Hypercube Inc., 1996.
121. GANS, J.D.; SHALLOWAY, D. "Qmol: a program for molecular visualization on Windows-based PCs", *J. Mol. Graph. Mod.*, **19**(6): 557, 2001.
122. HEHRE, W.J.; STEWART, R.F.; POPLE, J.A. "Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals". *J. Chem. Phys.*, **51**: 2657, 1969.
123. HEHRE, W.J.; STEWART, R.F.; POPLE, J.A.; DITCHFIELD, R. "Self-consistent molecular orbital methods. IV. Use of Gaussian expansions of Slater-type orbitals. Extension to second row molecules". *J. Chem. Phys.*, **52**: 2769, 1970.
124. COLLINS, J.B.; SCHLEYER, P.R.; BINKLEY, J.S.; POPLE, J.A. "Self-consistent molecular orbital methods. XVII. Geometries and binding energies of second row molecules. A comparison of three basis sets", *J. Chem. Phys.*, **64**: 5142, 1976.
125. GONZALES, C.; SCHLEGEL, H.B. "Improved algorithms for reaction path following: higher-order implicit algorithms". *J. Chem. Phys.*, **95**: 5853, 1991.
126. WIBERG, K.B. "Application of the Pople-Santry-Segal CNDO method to the cyclopropylcarbinyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane", *Tetrahedron*, **24**: 1083, 1968.

ANEXOS

Anexo I: Resultado da pesquisa no CSD para estruturas dos ciclos

Código CSD	Referência
CIJMUD	McPhail, A.T.; Pinder, A.R. "Structure and synthesis of physoperuvine: x-ray crystal and molecular structures of the n-benzoyl derivatives of (±)-3- and (+)-4-methylaminocycloheptanone", <i>Tetrahedron</i> , 40 :1661, 1984
GEFBOI	Izquierdo, M.L.; Galvez, E.; Burgos, C.; Florencio, F. "Synthesis, structural and conformational study of N-β(or γ)-acyloxyalkyl nortropinones", <i>J.Heterocycl.Chem.</i> 25 : 419, 1988.
MAZOCX	Capiomont, A. "Structure cristalline du nitroxyde 1,5-diméthyl-8-aza bicyclo [3,2,1]octane-3-one-8-oxyle ou 'NDAO' " <i>Acta Crystallogr. Sect.B: Struct.Crystallogr.Cryst.Chem.</i> B29 :1720, 1973.
RIRFII	Staples, R.J.; Qi, Y. Crystal structure of 8-methyl-8-azabicyclo(3.2.1) octan-3-one, C ₈ H ₁₃ NO, <i>Z.Kristallogr.-New Cryst.Struct.</i> 222 : 225, 2007.
ADIKUT	Carreño, M.C.; Luzón, C.G.; Ribagorda, M. "Stereoselective Synthesis of Heterocyclic Cage Compounds by Domino Conjugate Additions" <i>Chem.-Eur.J.</i> , 8 : 208, 2002.
ATAWOH	Yokoyama, R.; Huang, J.-M.; Hosoda, A.; Kino, K.; Yang, C.-S.; Fukuyama, Y. "Seco-Prezizaane-Type Sesquiterpenes and an Abietane-Type Diterpene from <i>Illicium minwanense</i> " <i>J.Nat.Prod.</i> , 66 : 799, 2003.
BOTMIG	Kouno, I.; Irie, H.; Kawano, N.; Katsube, Y. "Seco-Prezizaane-Type Sesquiterpenes and an Abietane-Type Diterpene from <i>Illicium minwanense</i> ", <i>Tetrahedron Lett.</i> , 24 : 771, 1983.
BOTMIG10	Kouno, I.; Irie, H.; Kawano, N. "The structures of pseudoanisatin and its novel base-catalysed rearrangement product", <i>J.Chem.Soc., Perkin Trans.1</i> , 2511, 1984.
CISTIH	Nicolaou, K.C.; Jautelat, R.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P.S.; Simonsen, K.B. "Studies towards Trichodimerol: Novel Cascade Reactions and Polycyclic Frameworks", <i>Chem.-Eur.J.</i> , 5 : 3651, 1999.
LUBJUN	Huang, J.-M.; Yang, C.-S.; Kondo, M.; Nakade, K.; Takahashi, H.; Takaoka, S.; Fukuyama, Y. "Merrillianin, a unique seco-prezizaane-type sesquiterpene, and (6R)-pseudomajucin from <i>Illicium merrillianum</i> ", <i>Tetrahedron</i> , 58 : 6937, 2002.
UCEVON	Huang, J.-M.; Fukuyama, Y.; Yang, C.-S.; Minami, H.; Tanaka, M. "Three New Sesquiterpene Lactones from the Pericarps of <i>Illicium merrillianum</i> " <i>Chem.Pharm.Bull.</i> , 48 : 657, 2000.
UMOROD	Hanson, J.R.; Hitchcock, P.B.; Pibiri, I.; Piozzi, F. "The biotransformation of the diterpenoid, rosenonolactone by <i>Mucor plumbeus</i> " <i>J.Chem.Res.</i> , 2003 : 147, 2003.
UMORUJ	Hanson, J.R.; Hitchcock, P.B.; Pibiri, I.; Piozzi, F. "The biotransformation of the diterpenoid, rosenonolactone by <i>Mucor plumbeus</i> " <i>J.Chem.Res.</i> , 2003 : 147, 2003.
UMOSAQ	Hanson, J.R.; Hitchcock, P.B.; Pibiri, I.; Piozzi, F. "The biotransformation of the diterpenoid, rosenonolactone by <i>Mucor plumbeus</i> " <i>J.Chem.Res.</i> , 2003 : 147, 2003.

Anexo II: Resultado da pesquisa no CSD para estruturas das sulfonamidas

Código CSD	Referência
ABURUK	Lutz, G.; Pindur, U.; Schollmeyer, D. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen an 2- und 3- Vinylindolen. PhD Thesis, University of Mainz, Mainz, Germany, 1994.
ABUSAR	Lutz, G.; Pindur, U.; Schollmeyer, D. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen an 2- und 3- Vinylindolen. PhD Thesis, University of Mainz, Mainz, Germany, 1994.
ABUSOF	Lutz, G.; Pindur, U.; Schollmeyer, D. Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen an 2- und 3- Vinylindolen. PhD Thesis, University of Mainz, Mainz, Germany, 1994.
ATOYAJ	Caballero, E.; Alonso, D.; Pelaez, R.; Alvarez, C.; Puebla, P.; Sanz, F.; Medarde, M.; Tome, F. "1-Phthalimido-4-(3-indolyl)-2-siloxy-1,3-butadienes: Synthesis and Diels–Alder reactivity". <i>Tetrahedron Lett.</i> , 45 : 1631, 2004.
BANREO	Sankaranarayanan, R.; Yogavel, M.; Velmurugan, D.; Sekar, K.; Babu, G.; Perumal, P.T.; Raj, S.S.S.; Fun, H.-K. "8-Chloro-4-[1-(phenylsulfonyl)indol-3-yl]-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinoline". <i>Acta Crystallogr.</i> E59 : o49, 2003.
BEHNAE	Kinsman, A.C.; Kerr, M.A. "The Total Synthesis of (+) Hapalindole Q by an organomediated Diels Alder Reaction". <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 125 : 14120, 2003.
BUJVUY	Jasinski, J.P.; Rinderspacher, A.; Gribble, G.W. "Structures of three new (Phenylsulfonyl) indole derivatives". <i>J. Chem. Cryst.</i> , 40 : 40, 2010.
CIDBEX	Sonar, V.N.; Venkatraj, M.; Parkin, S.; Crooks, P.A. "(Z)-2-[(1-Phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)methylene]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one semicarbazone". <i>Acta Crystallogr.</i> C63 : o277, 2007.
FAKZOI	Mandal, D.; Yamaguchi, A.D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. "Synthesis of dragmacidin D via direct C-H couplings". <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 133 : 19660, 2011.
FAKZUO	Mandal, D.; Yamaguchi, A.D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. "Synthesis of dragmacidin D via direct C-H couplings". <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 133 : 19660, 2011.
HIZHEE	Zhu, J.; Zhang, X.Z.; Chen, S.Q.; Huang, X.H.; Zhang, Q.F. <i>J. Anhui Univ. Technol.</i> 24 : 273, 2007.
IRIFAR	Zhao, F.; Fu, C.; Ma, S. "Studies on the Intermolecular Hydroarylation of N-Ts- or N-Ac-Protected Indoles and 2,3-Allenates". <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2011 : 1227, 2011.
IRIFEV	Zhao, F.; Fu, C.; Ma, S. "Studies on the Intermolecular Hydroarylation of N-Ts- or N-Ac-Protected Indoles and 2,3-Allenates". <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2011 : 1227, 2011.
IZEBEU	Sonar, V.N.; Parkin, S.; Crooks, P.A. "(Z)-2-(1-Phenylsulfonyl-1H-indol-3-ylmethylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one and (Z)-(S)-2-(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-ylmethylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol". <i>Acta Crystallogr.</i> C60 : o659, 2004.
IZEBIY	Sonar, V.N.; Parkin, S.; Crooks, P.A. "(Z)-2-(1-Phenylsulfonyl-1H-indol-3-ylmethylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one and (Z)-(S)-2-(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-ylmethylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol". <i>Acta Crystallogr.</i> C60 : o659, 2004.

- IZUNAS Meza-Leon, R.L.; Crich, D.; Bernes, S.; Quintero, L. "Endo-selective quenching of hexahydropyrrolo[2,3-b]indole-based N-acyliminium ions". *J. Org. Chem* **69**: 3976, 2004.
- IZUNIA Meza-Leon, R.L.; Crich, D.; Bernes, S.; Quintero, L. "Endo-selective quenching of hexahydropyrrolo[2,3-b]indole-based N-acyliminium ions". *J. Org. Chem* **69**: 3976, 2004.
- KEGCUV Dockendorff, C.; Lautens, M.; Lough, A.J. "2-(1-Phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)-1,2-dihydronaphthalen-1-ol". *Acta Crystallogr.* **E62**: o1030, 2006.
- KERKIC Kumar, G.S.; Chinnakali, K.; Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A.K.; Fun, H.-K. "Ethyl 2-bromo-3-(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)acrylate". *Acta Crystallogr.* **E62**: o4972, 2006.
- KIXTUG Sankaranarayanan, R.; Velmurugan, D.; Raj, S.S.S.; Fun, H.-K.; Babu, G.; Perumal, P.T. "4-[1-(Phenylsulfonyl)indol-3-yl]-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolone". *Acta Crystallogr.* **C56**: 475, 2000.
- LAPBIP Paramasivam, S.; Bhaskar, G.; Seshadri, P.R.; Perumal, P.T. "(E)-3-Phenyl-2-(1-tosyl-1H-indol-3-ylcarbonyl)acrylonitrile". *Acta Crystallogr.* **E68**: o683, 2012.
- LOXDOR Jiang, B.; Yang, C.G.; Gu, X.H. "A highly stereoselective synthesis of indolyl N-substituted glycines". *Tetrahedron Lett.* **42**: 2545, 2001.
- LUDKUR Mizoguchi, H.; Oguri, H.; Tsuge, K.; Oikawa, H. "Divergent and expeditious access to fused skeletons inspired by indole alkaloids and transtaganolides". *Org. Lett.* **11**: 3016, 2009.
- MORJUY Jiang, B.; Yang, C.G.; Xiong, W.N.; Wang, J. "Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel indolylpyrimidines and indolylpyrazines as potential antitumor agents". *Bioorg. Med. Chem.*, **9**: 1149, 2001.
- PAWVIU Zukerman-Schpector, J.; Wulf, G.D.; Stefani, H.A.; Vasconcelos, S.N.S.; Ng, S.W.; Tiekink, E.R.T. "3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indole". *Acta Crystallogr.* **E68**: o1829, 2012.
- QASXAK Caballero, E.; Alonso, D.; Pelaez, R.; Alvarez, C.; Puebla, P.; Sanz, F.; Medarde, M.; Tome, F. "Diels-alder reactivity of 4-aryl-1-phthalimido-2-siloxy-1,3-butadienes". *Tetrahedron*, **61**: 6871, 2005.
- QITMOV Nieger, M. University of Bonn, Bonn, Germany, Personal communication, 2000.
- ROCLIF Forke, R.; Jager, A.; Knolker, H.-J. "First total synthesis of clausine L and pityriazole, a metabolite of the human pathogenic yeast *Malassezia furfur*". *Org. Biomol. Chem.*, **6**: 2481, 2008.
- TEKTAE Mohialdin-Khaffaf, S.; Persaud, K.C.; Pritchard, R.G. "3-Hexanoyl-1-tosylindole. A highly stereospecific preparation of 3-alkyl-substituted indoles". *Acta Crystallogr.* **C52**: 2607, 1996.
- UBEBOU Li, L.; Han, M.; Xiao, M.; Xie, Z. "Proline-catalyzed enantioselective synthesis of aza-quaternary carbon derivatives". *Synlett* **12**: 1727, 2011.
- VACKUH Chakkaravarthi, G.; Panchatcharam, R.; Dhayalan, V.; Mohanakrishnan, A.K.; Manivannan, V. "(Phenyl)(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)methanone". *Acta Crystallogr.* **E66**: o2895, 2010.
- YEDYAI Sonar, V.N.; Parkin, S.; Crooks, P.A. "(Z)-2-[1-(4-Methylphenylsulfonyl)-1H-indol-3-ylmethylene]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one". *Acta Crystallogr.* **E62**: o623, 2006.
- ZIKKAF Schollmeyer, D.; Fischer, G.; Pindur, U. "Dimeric 3-vinylindoles as potential antitumor active compounds: 1,1,3,4-Tetramethyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indole and 1,1,3-Trimethyl-4-phenylsulfonyl-3-(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro

cyclopenta[b]indole”. *Acta Crystallogr.* **C51**: 2572, 1995.

ZILPAL Vangveravong, S.; Nichols, D.E. “Stereoselective synthesis of trans-2-(Indol-3-yl)cyclopropylamines: Rigid tryptamine analogs”. *J. Org. Chem.* **60**: 3409, 1995.

AnexoIII: Artigo publicado no European Journal of Organic Chemistry (EurJOC) sobre *Click Chemistry*: Cicloadição 1,3 Dipolar Azida- Alquino.

Referência: Stefani,H.A.; Vasconcelos,S.N.S.; Manarin,F.; Leal,D.M.; Souza, F.B.; Madureira,L.S.; Zukerman-Schpector,J. ; Eberlin,M.N. ; Godoi,M. N. ; De Souza Galaverna,R. “Synthesis of 5-Organotellanyl-1H -1,2,3-triazoles: Functionalization of the 5-Position Scaffold by the Sonogashira Cross-Coupling Reaction”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(18): 3780, 2013.

AnexoIV: Artigo publicado no Tetrahedron Letters sobre Reação de Sulfonilação: Mesilação e Tosilação.

Referência: Stefani,H.A.; Silva,N.C.S.; Manarin,F.; Lüdtkke,D.S.; Zukerman-Schpector,J.; Madureira,L.S.; Tiekink,E.R.T.; “Synthesis of 1,2,3-triazolyipyranosides through click chemistry reaction”, *Tetrahedron Letters*, 53: 1742, 2012.

AnexoV: Artigo publicado no Molecules sobre Compostos com anéis: 7 e 9 Membros

Referência: Pereira,M.D.P.; da Silva,T.; Lopes,L.M.X.; Krettli,A.U.; Madureira,L.S.; Zukerman-Schpector,J. “4,5-Seco-Guaiane and a Nine-Membered Sesquiterpene Lactone from *Holostylis reniformis*”, *Molecules*, 17(12): 14046, 2012.

AnexoVI: Artigo publicado no Molecules sobre Ligação Química: Sulfonamidas

Referência: Zukerman-Schpector,J.; Madureira,L.S.; Wulf,G.D.; Stefani,H.A.; Vasconcelos,S.N.S.;Ng,S.W.; Tiekink,E.R.T. “Synthesis, Molecular and Crystal Structure Analysis of 1-(4-Methylbenzenesulfonyl)indole-3-carbaldehyde and DFT Investigation of Its Rotational Conformers”, *Molecules*, 19(2): 1990, 2014.

Synthesis of 5-Organotellanyl-1H-1,2,3-triazoles: Functionalization of the 5-Position Scaffold by the Sonogashira Cross-Coupling Reaction

Hélio A. Stefani,*^[a] Stanley N. S. Vasconcelos,^[a] Flávia Manarin,^[a] Daiana M. Leal,^[a] Frederico B. Souza,^[a] Lucas Sousa Madureira,^[b] Julio Zukerman-Schpector,^[b] Marcos N. Eberlin,^[c] Marla N. Godoi,^[c] and Renan de Souza Galaverna^[c]

Keywords: Heterocycles / Tellurium / Alkynes / Click chemistry / Cycloaddition / Cross-coupling

An efficient synthesis of 5-organotellanyl-1H-1,2,3-triazole compounds was accomplished through [3+2] cycloaddition reaction of organic azides and (organotellanyl)alkynes. Additionally, 5-organotellanyl-1H-1,2,3-triazoles were readily functionalized at the 5-position by using a Sonogashira cross-

coupling reaction, leading to highly functionalised triazoles. The regiochemistry of the products was assessed by two-dimensional NMR spectroscopic experiments and X-ray crystallography.

Introduction

The synthesis of 1,2,3-triazoles is one of the most studied topics in organic chemistry owing to the applications of these compounds in the chemical industry. Their use as bioactive molecules in medicinal chemistry has increased,^[1,2] although the 1,2,3-triazole ring does not occur in nature. There are many examples of the biological activity of triazole compounds, including anti-HIV activity,^[3] antimicrobial activity against Gram-positive bacteria^[4] and selective α_3 adrenergic receptor agonist.^[5]

The main route for the synthesis of 1,2,3-triazolic compounds is the Cu^I-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar [3+2] cycloaddition reaction, which was improved in 2002, when the groups of Sharpless^[6] and Medal^[7] independently introduced the use of copper salts to obtain better yields and good regioselectivity, among other advantages.

This kind of reaction can be performed under different conditions, considered non-classical ones, including microwave dielectric heating, ultrasound processing, ionic liquids as the reaction media and continuous flow processing.^[8]

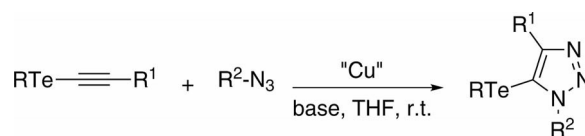
Some reports that describe the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles are available such as 1,5-disubstituted 4-magnesium-1,2,3-triazoles,^[9] 4-gold-5-organo-1,2,3-triazoles,^[10] and 1,4-disubstituted 5-alumino-1,2,3-tri-

azoles.^[11] Although there are a lot of protocols that describe the 1,5-regioselective azide-alkyne cycloaddition reaction for the synthesis of this class of triazole.^[12] In this context, we envisaged the synthesis of 1,4,5-trisubstituted triazoles bearing an appropriate substituent at C-5 would allow further transformations.

The transition-metal-catalyzed cross-coupling reaction of organometallics is a methodology widely used to produce products prevalent in pharmaceuticals, ligands and materials. Extensive research has focused on a variety of ways to form C-C bonds by using transition-metal catalysts.^[13]

Tellurium/metal-exchange reactions have attracted the interest of chemists owing to the special regio- and stereo-selectivity properties that are unique to tellurium species. In this sense, cross-coupling reactions such as Suzuki-Miyaura,^[14] Sonogashira,^[15] Negishi,^[16] Heck^[17] and homo coupling reactions^[18] have attracted attention. Moreover, unnamed reactions involving various metals and non-metals such as magnesium,^[19] zinc,^[20] aluminum,^[21] tin,^[22] phosphorus,^[23] iodine,^[24] and a Te/halide^[25] exchange process have been developed.

Herein, we report an efficient [3+2] cycloaddition reaction of organic azides and disubstituted (organotellanyl)alkynes for the synthesis of 5-organotellanyl-1H-1,2,3-triazoles to obtain a pool of highly substituted 1,2,3-triazoles (Scheme 1).



R = *n*Bu, Ph
R¹, R² = aryl, alkyl, heteroaryl

Scheme 1. General scheme.

[a] Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580 São Paulo, SP 05508-000, Brasil
Fax: +55-11-3815-4418
E-mail: hstefani@usp.br
Homepage: www.fcf.usp.br

[b] Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

[c] Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201300009>.



Synthesis of 1,2,3-triazolylpyranosides through click chemistry reaction

Hélio A. Stefani^{a,*}, Nathália C.S. Silva^a, Flávia Manarin^a, Diogo S. Lüdtké^b, Julio Zukerman-Schpector^c, Lucas Sousa Madureira^c, Edward R.T. Tiekink^d

^a Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, CEP 05508-000, Brazil

^b Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

^d Department of Chemistry, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2011

Revised 20 January 2012

Accepted 23 January 2012

Available online 31 January 2012

Keywords:

D-Glucal
1,2,3-Triazole
Cycloaddition
Click chemistry
Selenosugars

ABSTRACT

We have developed an efficient method for the synthesis of functionalized C-glycosyl 1,2,3-triazoles through a Cu(I)-promoted azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition between a TMS-protected C-alkynylglycoside and organic azides. The reaction was accelerated by ultrasound irradiation and the addition of a base was not necessary to obtain the 1,2,3-triazole product. Moreover, further manipulation of the products led to chiral molecules with a C-glycoside linkage.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

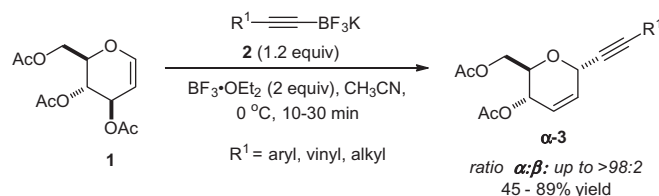
1. Introduction

The chemistry and chemical biology of C-glycosides has experienced increasing attention due to their potential to serve as carbohydrate analogues resistant to metabolic processes, which might lead to an improved biological profile compared to their O-analogues.¹ In addition, C-glycosides have also been found embedded in the structure of several bioactive natural products² and have served as chiral building blocks for the stereoselective synthesis of optically active compounds.³ The Huisgen 1,3-dipolar azide alkyne cycloaddition has been the subject of intense research since the discovery by Sharpless⁴ and Meldal⁵ that the addition of a copper(I) source increases the reaction rate and governs the regioselectivity, favoring 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. Since then, Cu(I)-promoted azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition has become commonly used in several areas of science, such as material science,⁶ polymer chemistry,⁷ nucleoside, nucleotide and DNA modifications,⁸ medicinal chemistry,⁹ and biomolecular ligation,¹⁰ to cite just a few.¹¹ In addition, 1,2,3-triazoles have been reported to have important biological activities, including anti-HIV,¹² anti-tumor,¹³ anti-bacterial,¹⁴ and anti-tuberculosis,¹⁵ and can also act as glycosidase,¹⁶ tyrosinase,¹⁷ and serine hydrolase¹⁸ inhibitors.

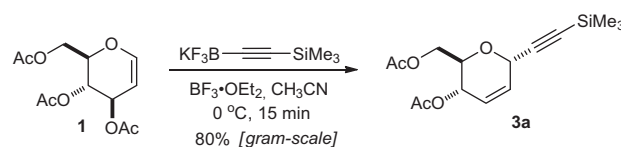
Not surprisingly, sugar-derived triazoles have also been the subject of research in recent years. The robustness of the triazole

linker in the biological environment, which is resistant to hydrolysis, oxidation, and reduction, coupled with their ability to participate in hydrogen-bonding and dipole interactions, has attracted the attention of synthetic carbohydrate chemists, medicinal chemists, and material chemists.¹⁹

In this context, we now wish to disclose our results on the synthesis of functionalized C-glycosides through a Cu(I)-promoted



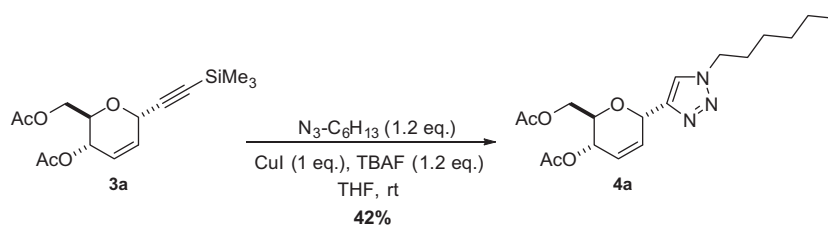
Scheme 1. Glycosidation reaction favoring the α -stereoisomer.



Scheme 2. Synthesis of the glycosyl alkyne **3a**.

* Corresponding author. Tel.: +55 11 3091 3654.

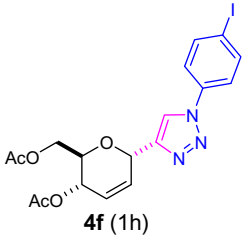
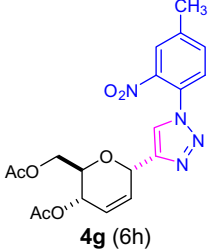
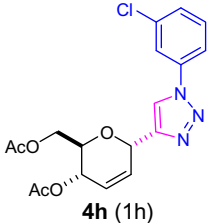
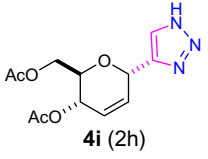
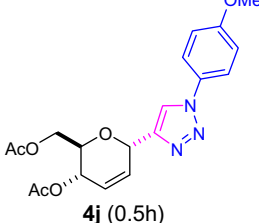
E-mail address: hstefani@usp.br (H.A. Stefani).

**Scheme 3.** Cu(I) promoted azide-alkyne cycloaddition.**Table 1**
Scope of the cycloaddition reaction

Entry	Azide	Product/Time (h)	Yield ^a (%)
1	$C_6H_{13}-N_3$	4a (4h)	68
2	<i>c</i> - $C_6H_{11}-N_3$	4b (2h)	63
3	Bn- N_3	4c (2h)	75 (59) ^a
4	Ph- N_3	4d (2h)	51 (48) ^a
5	4- $NO_2C_6H_4-N_3$	4e (4h)	66

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Entry	Azide	Product/Time (h)	Yield ^a (%)
6	4-IC ₆ H ₄ -N ₃	 4f (1h)	67
7	4-Me-2-NO ₂ C ₆ H ₃ -N ₃	 4g (6h)	75 (38) ^a
8	3-ClC ₆ H ₄ -N ₃	 4h (1h)	67
9	NaN ₃	 4i (2h)	NR
10	4-OMeC ₆ H ₄ -N ₃	 4j (0.5h)	70

^a Reactions were carried out with PMDETA as base.

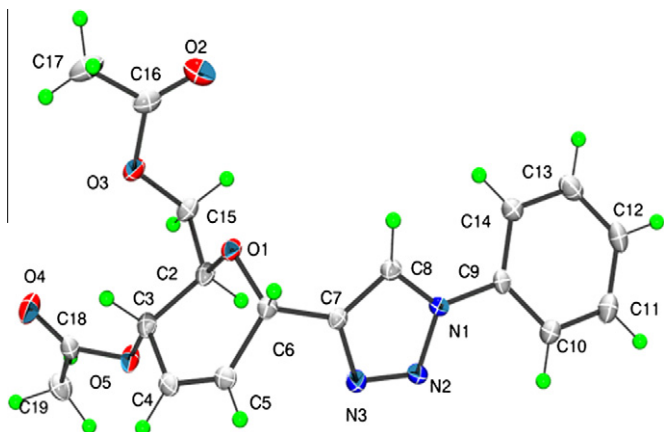


Figure 1. Molecular structure of compound **4d**, showing atom labeling and displacement ellipsoids at the 50% probability level for non-H atoms.

azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition between a TMS-protected C-alkynyl-glycoside and organic azides through ‘click chemistry’.

Our approach was based on our recently developed mild and efficient method for the stereoselective synthesis of C-alkynyl-glycosides, by the reaction of tri-*O*-acetyl-*D*-glucal with alkynyltrifluoroborate salts, in the presence of boron trifluoride as the Lewis acid.²⁰ The glycosidation reaction was found to be very selective, favoring the α -stereoisomer in up to >98:2 dr (Scheme 1).

Initially, the synthesis of the required glycosyl alkyne **3a** was accomplished by our protocol, in a very fast (15 min) and mild reaction in an 80% yield (Scheme 2). The reaction was completely diastereoselective in favor of the α -isomer and could be carried out on the gram-scale, without any noticeable decrease in yield or stereoselectivity.

With the required alkyne in hand, we turned our attention to examining Cu(I) promoted azide–alkyne cycloaddition, initially using hexyl azide as the dipole (Scheme 3). In order to avoid deprotection of the silylated glycosyl alkyne, which would require an

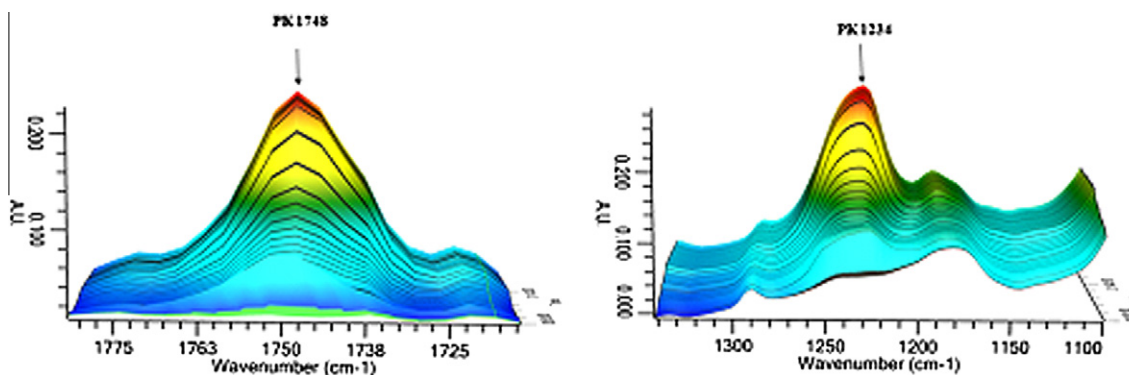
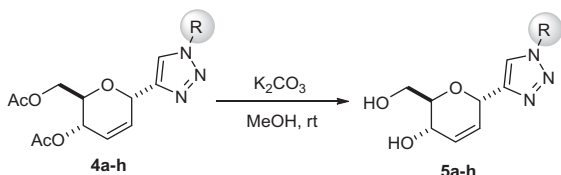
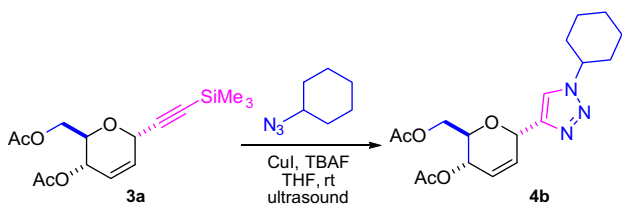


Figure 2. Reaction course followed by in situ IR spectroscopy.

Table 2
Removal of the acetyl protecting groups

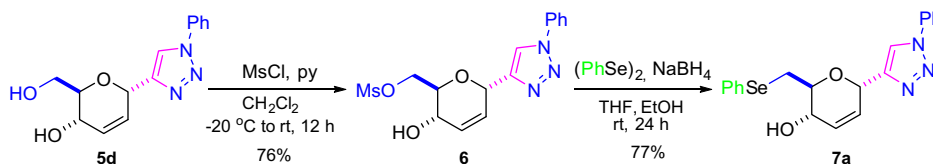


Entry	R	Yield (%)
1	C ₆ H ₁₃ (5a)	95
2	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (5b)	98
3	Bn (5c)	94
4	Ph (5d)	94
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (5e)	93
6	4-IC ₆ H ₄ (5f)	93
7	4-Me-2-NO ₂ C ₆ H ₃ (5g)	90
8	3-ClC ₆ H ₄ (5h)	95



Scheme 4. In situ ReactIR spectroscopy to monitor the formation of the triazole.

additional step, the cycloaddition reaction was performed using the conditions developed by Fiandanese and co-workers, which make use of tetrabutyl ammonium fluoride to promote the removal of the silyl protecting group in situ.²¹ Moreover, the reaction was carried out using copper iodide as the Cu(I) source and THF as the solvent. Applying these conditions to our system resulted in the formation of the C-glycosyl triazole in a moderate 42% yield.

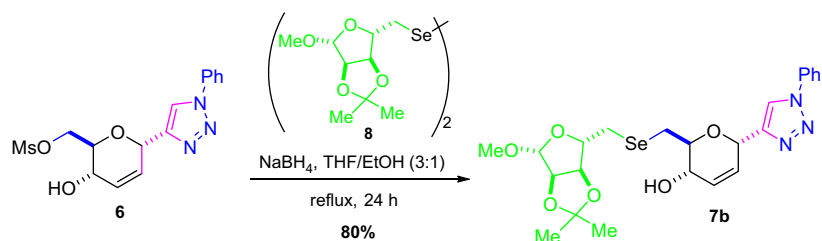


Scheme 5. Synthesis of seleno-carbohydrate derivative.

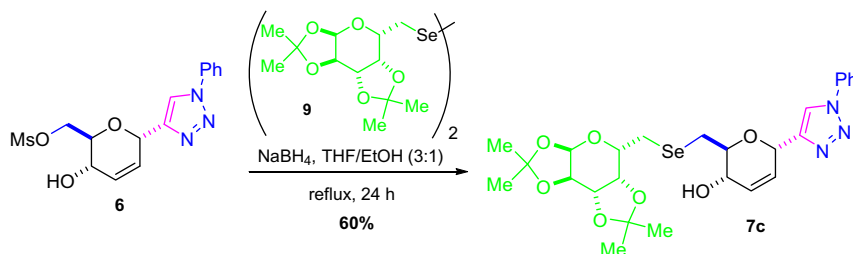
After some experimentation, we found that better results were achieved under ultrasound irradiation,^{22,23} leading to an improvement in the yield of compound **4a** to 68% (Table 1, entry 1). The beneficial effect of sonication on the azide–alkyne cycloaddition has already been observed in our laboratory²⁴ and by others.²⁵ The extension of these conditions to a broader range of azides allowed the synthesis of a number of chiral 1,2,3-triazoles in good yields under mild reaction conditions. When aliphatic azides were employed as substrates, the corresponding products were obtained in good yields (entries 1–3). Aromatic azides were also tested as substrates for Cu(I)-promoted cycloaddition; when phenylazide was employed, the corresponding triazolyl glucoside was obtained in a moderate 51% yield (entry 4). Conversely, substituted aromatic azides, particularly those with electron withdrawing groups, resulted in better yields (entries 5–8). The best result was achieved with a trisubstituted aryl azide possessing a nitro group *ortho* to the azide functionality (entry 7). In contrast to these results, when sodium azide was employed as the 1,3-dipole, the desired product was not obtained and only deprotection of the silyl group was observed, and ethynyl C-glucoside was partially recovered from the reaction (30%) (entry 9). Attempts to improve the yield by the addition of an amine base were also pursued. Therefore, based on the work of Fiandanese et al., we choose to use *N,N,N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (PMDETA) as the amine. Unfortunately, for the cases studied, the presence of the amine resulted in a deleterious effect on the reaction outcome and a decrease in the yield was observed (see entries 3, 4, and 7) or the product was not formed at all (entry 9).

As suitable crystals of **4d** were obtained, its absolute configuration was confirmed by X-ray diffraction.²⁶ As shown in Figure 1, the chirality of C2, C3, and C6 was *R*, *S*, and *S*, respectively. In the crystal, the molecules were linked by C–H···O, C–H···N, and C–H···π interactions, the latter involving the triazole moiety. The compound crystallizes in space group P2₁ with only one independent molecule in the asymmetric unit. The diffraction measurements were carried out with Cu Kα radiation and the absolute structure was determined using 1591 Friedel pairs, obtaining a Flack parameter of –0.09(15).²⁷

In order to investigate the reaction outcome, in situ ReactIR spectroscopy was employed to monitor the formation of the



Scheme 6. Synthesis of seleno-(D)-galactose pyranoside.



Scheme 7. Synthesis of seleno-(D)-ribose pyranoside.

triazole product, which is a useful tool for monitoring and optimizing reaction processes.²⁸ The reaction between **3a** and cyclohexyl azide was chosen for this investigation (Scheme 4).

During the experiment, it was found that the ν_{CO_2} of the carbonyl group could be easily observed. After the addition of TBAF, there was a rapid increase in this band at 1748 cm^{-1} . The surface at 1234 cm^{-1} could be assigned to a vibrational stretching of carbon–nitrogen in the triazole ring, indicating the formation of the product. It is important to point out that this formation reached a maximum in 45 min (Fig. 2).

Our next step was directed toward the functional group manipulation of the triazole–glucosides. Thus, the removal of the acetyl protecting groups was achieved by treatment with potassium carbonate in methanol, under mild reaction conditions, leading to the corresponding product possessing two free hydroxy groups (Table 2). For all cases studied, the reaction was very efficient and the deprotected products were obtained in excellent yields. These chiral carbohydrate-derived compounds were interesting poly-functionalized molecules and were amenable to further transformations. Selective reactions could be performed at the diol moiety, since one of the hydroxy groups was primary and the other was a secondary allylic alcohol. Moreover, the internal allylic double bond could be selectively functionalized with several reagents leading to two new additional stereogenic centers and an even more functionalized molecule.

In an effort to further explore the potential of the glucal derivatives, we sought to activate the primary hydroxy group. Initial attempts were directed toward tosylation using TsCl; however, the desired product was not obtained despite several experiments varying the solvent, base, and temperature. Gratifyingly, when we changed the activating agent to MsCl, the selective mesylation of the primary hydroxyl in **5d** occurred and the corresponding product was obtained in a 76% yield in a clean reaction (Scheme 5). Further, in connection with the growing importance of the synthesis of small molecules containing an organoselenium moiety, due to their biological and pharmacological properties,²⁹ we sought to replace the mesylate leaving group with a selenium nucleophile. Therefore, the reaction of the mesylate **6** with a phenylselenide nucleophile resulted in a substitution reaction, leading to the corresponding seleno-carbohydrate **7a** in a 77% isolated yield.

In order to obtain some insight into why the tosylation reaction did not occur, a calculation of the reaction pathway and the structure of the transition states for TsCl and MsCl was performed (for computational details, see the Supplementary data). The Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) calculations showed that the transition states, for both tosyl and mesyl, had very similar structures (Figs. S1 and S2), with the chlorine atom making a $\text{S}\cdots\text{Cl}$ and three $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{Cl}$ interactions. As can be seen in Tables S1 and S2, according to the NBO (Natural Bond Orbital) analysis, the $\text{S}\cdots\text{Cl}$ interaction was stronger in the transition state of the tosylate than in the mesylate, thus making it easier for the chlorine atom to leave. Moreover, the non-bonded $\text{S}\cdots\text{Cl}$ distance after attaining the threshold gradient value in the IRC for the mesylate case was 5.02 \AA while for the tosylate this was 3.24 \AA (Figs. S3 and S4), indicating that there was still some interaction between these atoms, thus precluding the continuation of the reaction toward tosylation.

With the success achieved in the introduction of an organoselenium moiety in the triazole–glucoside framework, we decided to explore the same strategy using selenium nucleophiles of more complex structure, such as those derived from other sugars.³⁰ Therefore, reductive cleavage of diselenides **8** and **9**, derived from D-galactose and D-ribose, followed by trapping with the glucal-derived mesylate **6**, resulted in clean substitution reactions and the corresponding products were isolated in good yields (Schemes 6 and 7). The reaction worked with both pyranoside and furanoside selenium nucleophiles. It is worth noting that a significant increase in structural complexity could be achieved by a simple synthetic strategy. The obtained products displayed a disaccharide-like structure in which two different sugar units were connected by a selenium atom.

2. Conclusion

In summary, we have developed an efficient method for the synthesis of functionalized C-glycosyl 1,2,3-triazoles through a Cu(I)-promoted azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition between a TMS-protected C-alkynyl-glycoside and organic azides. The reaction was accelerated by ultrasound irradiation and the addition of a base was not necessary to obtain the 1,2,3-triazole product. Moreover, further manipulation of the products led to chiral molecules with a C-glycoside linkage.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge CNPq (300.613/2007-5) and FAPESP (07/59404-2, 2010/15677-8 and 09/51850-9) for their financial support.

A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2012.01.102.

References and notes

- (a) *The Chemistry of C-Glycosides*; Levy, D. E., Tang, C., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; (b) Ritchie, G. E.; Moffatt, B. E.; Sim, R. B.; Morgan, B. P.; Dwek, R. A.; Rudd, P. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 305.
- (a) Nakata, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314; (b) Nicolaou, K. C.; Frederick, M. O.; Aversa, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7182.
- (a) Somsak, L. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81; (b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545; (c) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576.
- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240.
- Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338.
- (a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207; (b) Gramlich, P. M. E.; Wirges, C. T.; Manetto, A.; Carell, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8350; (c) Seela, F.; Pujari, S. S. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1629.
- (a) Chen, K.; Chen, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227; (b) Wangler, C.; Schirmacher, R.; Bartenstein, P.; Wangler, B. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1092; (c) Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 715.
- Uhlig, N.; Li, C. C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1241; (c) Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571.
- (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128; (c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952; (d) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- Silva, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373.
- Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G. F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.
- Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631.
- Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Silva, F. C.; Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.
- (a) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853; (b) Krulle, T. M.; Fuente, C. D.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3807.
- Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.
- Adibekian, A.; Martin, B. R.; Wang, C.; Hsu, K. L.; Bachovchin, D. A.; Niessen, S.; Hoover, H.; Cravatt, B. F. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 469.
- Recent reviews, see: (a) Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1006; (b) Santoyo-Gonzalez, F.; Hernandez-Mateo, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3449; (c) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475.
- Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.
- Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10573.
- (a) Singh, F. V.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 863; (b) Singh, F. V.; Stefani, H. A. *Synlett* **2008**, 3221; (c) Singh, F. V.; Weber, M.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **1889**, 2008.
- Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.
- Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F. Z. J.; Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4256.
- Cintas, P.; Palmisano, G.; Cravotto, G. *Ultrasonics Sonochem.* **2011**, *18*, 836. and references therein.
- Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Ngc, S. W.; Tiekink, E. R. T. *Acta Cryst.* **2011**, *E67*, o2757.
- Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876.
- (a) Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12276; (b) Hong, K. B.; Donahue, M. G.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2323; (c) Sun, S.; Wu, P. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331.
- For reviews, see: (a) Mughesh, G.; du Mont, W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125; (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255; (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.
- (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328; (b) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441.

Article

4,5-Seco-Guaiane and a Nine-Membered Sesquiterpene Lactone from *Holostylis reniformis*

Marcos D. P. Pereira ¹, Tito da Silva ^{1,†}, Lucia M. X. Lopes ^{1,*}, Antoniana U. Krettli ², Lucas S. Madureira ³ and Julio Zukerman-Schpector ³

¹ Institute of Chemistry, São Paulo State University, UNESP, C.P. 355, 14801-970, Araraquara, SP, Brazil; E-Mails: mpelicon@bol.com.br (M.D.P.P.); titodasilv@hotmail.com (T.S.)

² Laboratory of Malaria, Institute René Rachou/FIOCRUZ, Av. Augusto de Lima 1715, 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brazil; E-Mail: akrettli@cpqrr.fiocruz.br

³ Department of Chemistry, Federal University of São Carlos, C.P. 676, 13565-905, São Carlos, SP, Brazil; E-Mails: lucassousamadureira@gmail.com (L.S.M.); julio@power.ufscar.br (J.Z.-S.)

[†] Current address: Federal University of Maranhão, Rua Urbano Santos, s/n, 65900-410, Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Campus de Imperatriz, MA, Brazil.

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: lopesxl@iq.unesp.br; Tel.: +55-16-3301-9663; Fax: +55-16-3301-9692.

Received: 24 September 2012; in revised form: 30 October 2012 / Accepted: 20 November 2012 /

Published: 27 November 2012

Abstract: Root extracts of *Holostylis reniformis* (Aristolochiaceae) yielded three new natural sesquiterpenes, a sesquiterpene with an unusual carbon skeleton, 4,5-seco-guaiane (7-*epi*-11-hydroxychabrolidione A, **1**), a nine-membered lactone with new carbon skeleton (holostylactone, **2**), and a new megastigmane [(6*S*,7*E*)-6,9-dihydroxy-10-(2'-hydroxyethoxy)-4,7-megastigmadien-3-one, **3**], together with bulnesol and sitosterol-3-*O*- β -D-glucopyranoside. The structures of these compounds were determined by spectroscopic analyses and B3LYP/STO-3G** theoretical studies.

Keywords: *Holostylis reniformis*; Aristolochiaceae; sesquiterpene; 4,5-seco-guaiane; megastigmane

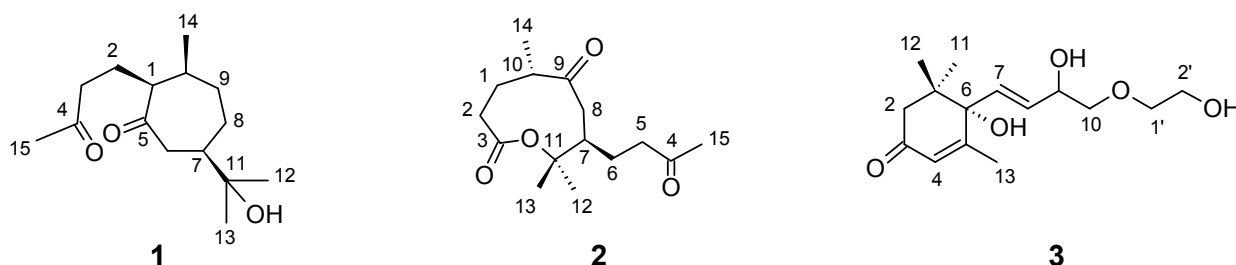
1. Introduction

Holostylis reniformis Duch. (Aristolochiaceae) has been used in traditional Brazilian medicine as an antirheumatic, stomachic, and depurative [1]. The anti-*Plasmodium falciparum* activities and toxicities of compounds and extracts obtained from this species have been demonstrated [2,3]. Since aryltetralone and furan lignans were the main chemical constituents found in the most active extracts, research has been concentrated on their chemical characterization [3–5], biosyntheses [6,7], and microbial transformations [8]. As part of our continuing studies on the chemical constituents of *H. reniformis*, in this paper the terpenoids obtained from the hexane and acetone extracts of its roots are reported.

2. Results and Discussion

The hexane extract of *H. reniformis* roots was subjected to column chromatography and yielded bulnesol, which was identified by comparison of its spectroscopic data with those reported in the literature [9,10], a 4,5-seco-guaiane **1** with an unusual carbon skeleton (Figure 1), and a nine-membered sesquiterpene lactone **2** with a new carbon skeleton (Figure 1). Together with sitosterol-3-*O*- β -D-glucopyranoside, which was identified by comparison of its spectroscopic data with those reported in the literature [11], a new sesquiterpene, megastigmane (**3**), was isolated from the acetone extract of roots (Figure 1). The structures of the new sesquiterpenes were determined by spectroscopic analyses and B3LYP/STO-3G** theoretical studies that were also performed.

Figure 1. Chemical structures of compounds **1–3**.



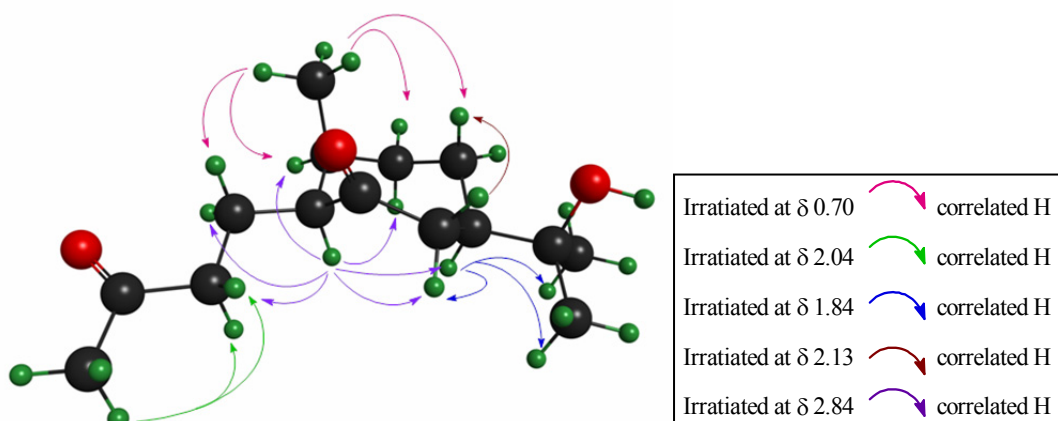
HRMS of compound **1** showed a *quasi*-molecular ion $[M+Na]^+$ at m/z 277.1774 ($C_{15}H_{26}O_3+Na$) and the MS-MS of these ions gave a base peak at m/z 237.18 $[M-H_2O+H]^+$. The ^{13}C -NMR spectra of **1** showed signals for 15 carbons, including two carbonyl groups at δ 213.4 and 208.8, the latter of which corresponded to a methyl ketone (δ_H 2.04; δ_C 29.8), and a quaternary carbinolic carbon (δ 73.0) (Table 1). The presence of carbonyl and hydroxyl groups in the structure was also evidenced by absorption bands observed in the IR spectrum at 1707 and 3440 cm^{-1} , respectively. Moreover, gHSQC, gHMQC, and DEPT 135° and 90° experiments evidenced the presence of an additional three methyl, five methylene, and three methine groups. The hydrogen chemical shifts of **1** were established with the aid of correlations observed by 1H - 1H COSY, selective proton decoupling (HOMODEC), and gHMQC experiments. The gHMBC spectrum showed correlations between the carbonyl carbon signal at δ_C 208.8 (C-4) and the methyl hydrogens at δ_H 2.04 (3H-15) and the methylene hydrogens at δ_H 2.37 and 2.19 (2H-3), whereas, the carbonyl carbon signal at δ_C 213.4 (C-5) was correlated to H-6 β (δ_H 2.13). Both C-7 (δ_C 46.4) and C-11 (δ_C 73.0) were shown to be correlated to the hydrogens of two methyl groups

(δ_{H} 1.13 and 1.10). ^1H - ^1H COSY experiment showed couplings between H-7 (δ_{H} 1.84) and H-6 α (δ_{H} 2.52), H-6 β (δ_{H} 2.13), H-8 α (δ_{H} 1.75), and H-8 β (δ_{H} 1.10), as well as between H-3a (δ_{H} 2.37) and H-3b, (δ_{H} 2.19), H-2a (δ_{H} 1.41), and H-2b (δ_{H} 1.13). The latter (H-2a,b) and H-8 β were correlated to C-10 (δ_{C} 34.9), as well as 3H-14 (δ_{H} 0.70) were correlated to C-1 (δ_{C} 53.8) and C-9 (δ_{C} 37.0) by gHMBC experiments. Moreover, selective irradiation at δ_{H} 2.84 (H-1 α) simplified the signals at δ_{H} 1.41 (H-2a), 1.13 (H-2b), and 1.93 (H-10), and evidenced a *cis* relationship between H-1 and H-10 ($J = 2.5$ Hz). Long-range coupling between H-6 α (δ_{H} 2.52) and H-8 α (δ_{H} 1.75) was also observed ($J = 1.7$ Hz) by the selective irradiation of these hydrogen frequencies. Based on all these data a 4,5-seco-guaiane structure can be suggested for **1**, *i.e.*, a bulnesol-type structure that was oxidized at C-4 and C-5. Spatial interactions between H-1 and H-2a, H-6 α , H-7, H-9 α , and H-10, as well as between H-8 β and H-6 β and 3H-14 observed by 1D-NOESY experiments allowed us to determine the conformation and the relative configuration as 1*S*,7*R*,10*S* (Figure 2). The high field chemical shift observed for H-8 β (δ_{H} 1.10) is consistent with an endocyclic hydrogen protected by the carbonyl group at C-5. The spatial interactions between the methyl hydrogens 3H-14 and H-2a, H-8 β , and H-9 β confirmed this relative configuration.

Table 1. NMR Spectroscopic Data for Compound **1** (CDCl_3 , 11.7 T).

Position	δ_{C} , type ^a	δ_{H} (<i>J</i> in Hz) ^b	gHMBC ^c
1 α	53.8, CH	2.84, ddd (9.5, 4.5, 2.5)	14
2a	24.2, CH ₂	1.41, dddd (14.5, 8.5, 6.0, 4.5)	
2b		1.13, m	
3a	41.7, CH ₂	2.37, ddd (17.0, 8.5, 6.0)	
3b		2.19, ddd (17.0, 9.0, 8.5)	
4	208.8, C		3a, 3b, 15
5	213.4, C		6 β
6 α	47.0, CH ₂	2.52, ddd (17.5, 4.5, 1.7)	
6 β		2.13, dd (17.5, 12.0)	
7	46.4, CH	1.84, dddd (12.0, 10.0, 4.5, 1.5)	12, 13
8 α	25.1, CH ₂	1.75, m	
8 β		1.10, m	
9 α	37.0, CH ₂	1.73, m	8 β , 14
9 β		2.04, m	
10	34.9, CH	1.93, m	14, 2b and/or 8 β
11	73.0, C		12, 13 and/or 8 β
12	26.6, CH ₃	1.13, s	13
13	26.5, CH ₃	1.10, s	12
14	14.0, CH ₃	0.70, d (7.5)	
15	29.8, CH ₃	2.04, s	

^a Chemical shifts and multiplicities were determined with the assistance of DEPT and gHMQC experiments; ^b Multiplicities were determined with the assistance of ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY and HOMODEC experiments; ^c gHMBC correlations, optimized for 8 Hz, are from carbon stated to the indicated hydrogen(s).

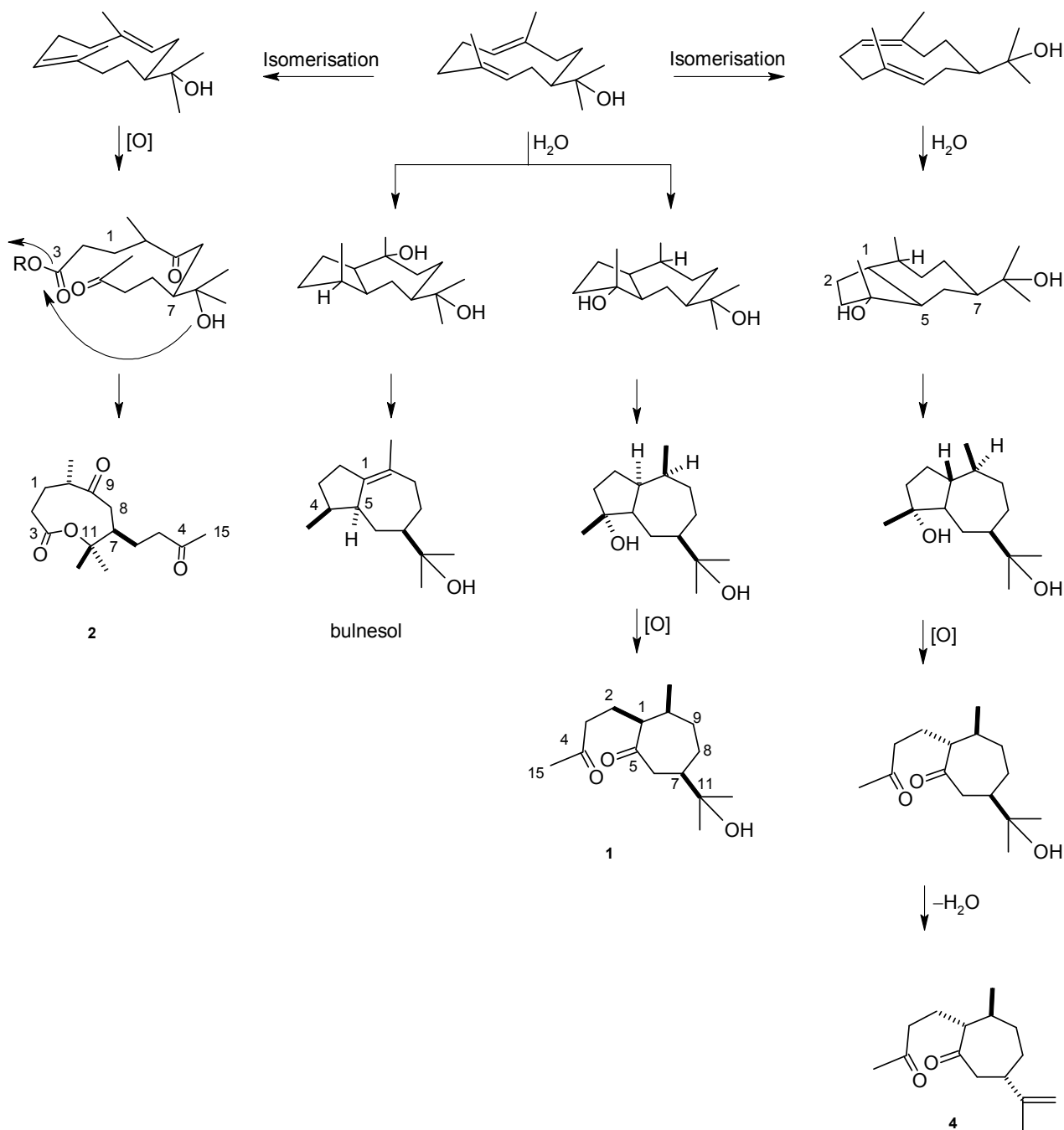
Figure 2. Selected nOe interactions for sesquiterpene **1**.

A compound with this basic structure was previously obtained as a key intermediate in the synthesis of guaipyridine alkaloids from guaiol [12]. To date, however, except for the chemical shift of the methyl ketone hydrogens, no spectroscopic data for this compound have been reported in the literature. Chabrolidione A and its 1-*epi* isomer (**4**, Scheme 1), which have the same carbon skeleton as **1**, were isolated from the soft coral *Nephthea chabrolii* [13] and *Sinularia leptoclados* [14], respectively. However, they showed different relative configurations (at stereocenter C-10). Proposed biogenetic pathways for the formation of sesquiterpenes **1** and **4**, which may involve water addition and the cyclization of hedycaryol and its isomer followed by oxidation, are shown in Scheme 1. Sesquiterpene **1** was named 7-*epi*-11-hydroxychabrolidione A.

The ^{13}C -NMR spectrum of **2** showed signals for 15 carbons, including two carbonyl groups at δ 215.4 and 208.0, and an acyl group at δ 171.0. The IR spectrum showed a broad and intense absorption band of these groups at ~ 1732 and 1707 cm^{-1} , and did not show a characteristic OH absorption band. The HRMS spectrum of compound **2** showed *quasi*-molecular ions $[\text{M}+\text{Na}]^+$ at m/z 291.1567 (calc for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4+\text{Na}$ 291.1567) and m/z 269.1745 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$ 269.1747). From these data, a total of four hydrogen deficiencies were determined for the structure, one of which was a ring, since no additional sp^2 carbon was observed in the ^{13}C -NMR spectrum. In addition, a carbinolic carbon (δ_{C} 85.0), five methylenes (δ_{C} 23.8, δ_{H} 1.57; δ_{C} 30.9, δ_{H} 1.51; δ_{C} 34.6, δ_{H} \sim 2.20; δ_{C} 42.2, δ_{H} 2.51; δ_{C} 43.0, δ_{H} 2.53 and 1.96), two methine groups (δ_{C} 47.7, δ_{H} 2.71; δ_{C} 49.2, δ_{H} 2.26), and four methyl groups (δ_{C} 18.8, 20.3, 25.7, 30.2 and δ_{H} 0.97, 1.26, 1.57, 2.10, respectively) were observed by an analysis of the ^1H and ^{13}C -NMR spectra, DEPT 135° , gHSQC, and gHMBC experiments (Table 2). A detailed analysis of ^1H - ^1H COSY, selective proton decoupling (HOMODEC), and gHMBC experiments allowed us to determine the chemical shifts of the remaining hydrogens (H-1 α , H-2 β , H-6b) (Table 2). The gHMBC spectrum showed correlations between the carbonyl carbon at δ_{C} 208.0 (C-4) and the methyl hydrogens at δ_{H} 2.10 (3H-15) and the methylene hydrogens at δ_{H} 2.51 (2H-5). These latter were also correlated to the methine carbon at δ_{C} 49.2 (C-7). The carbinolic carbon and C-7 correlated with methyl hydrogens at δ_{H} 1.57 (3H-12) and 1.26 (3H-13) as well as with H-8 α (δ_{H} 1.96). Selective irradiation at δ_{H} 2.26 (H-7) led to the simplification of the multiplets at δ_{H} 2.53 (H-8 β), 1.96 (H-8 α), 1.57 (H-6a), and 1.23 (H-6b). ^1H - ^1H COSY experiment showed couplings between 2H-5 (δ_{H} 2.51) and H-6a and H-6b, as well as between H-10 (δ_{H} 2.71) and 3H-14 (δ_{H} 0.97), H-1 α (δ_{H} 2.06), and

H-1 β (δ_{H} 1.51). 1D-TOCSY experiments evidenced long-distance coupling between H-10 and 2H-2 (δ_{H} ~2.2). The gHMBC spectra also showed correlations between the carbonyl carbon at δ 215.4 (C-9) and H-8 α and 3H-14, which, in turn, were correlated to C-1 and C-10. The chemical shifts of the carbinolic carbon and the acyl group suggested the presence of a lactone. Based on all of these data, and with the aid of 1D-TOCSY experiments, a nine-membered lactone structure, with a 3-oxobutyl substituent, was established for **2**. Moreover, the coupling constant values (J) for the hydrogens that showed virtual couplings (H-1 α , H-1 β , H-2 α , H-2 β , Table 2) were determined by using the ACD/C+H NMR Predictors program (Advanced Chemistry Development, [15]) and confirmed by HOMODEC experiments. In addition, gNOESY experiments were used to determine the conformation of this sesquiterpene lactone based on spatial interaction between the hydrogens, as shown in Figure 3. In this conformation, the spatial interactions between H-8 β and 3H-13 and H-10 β could be justified. Besides, the anisotropic effects of the acyl group C-3 on the hydrogens CH₃-12 and of carbonyl group C-9 on H-7 and H-1 α , which are in *pseudo*-axial positions, could explain the high chemical shifts observed for these hydrogens. Therefore, the relative configuration for **2** was established as 7*R*,10*S*. Hence, sesquiterpene **2** has a new carbon skeleton and was named holostylactone. Its biosynthesis may involve oxidation at C-3,4, and C-9 of the key precursor hedycaryol, which leads to the breakage of the C-3,4 bond, followed by lactonization involving OH-11 and C-3 (Scheme 1).

HRMS spectrum of compound **3** showed a *quasi*-molecular ion [M+Na]⁺ at m/z 307.1525 (C₁₅H₂₄O₅+Na). The ¹H and ¹³C-NMR spectra of **3** (Table 3) showed signals for two methyl groups linked to a sp³ quaternary carbon (δ_{H} 0.91, 0.93; δ_{C} 23.9, 23.0), a methyl group (δ_{H} 1.82; δ_{C} 19.0) linked at the β position of an α,β -unsaturated carbonyl group (δ_{H} 5.77; δ_{C} 197.4, 125.5, 164.0), and a *trans* olefin (δ_{H} 5.75, 5.69; δ_{C} 129.9, 131.8) linked to carbinolic carbons (δ_{C} 71.6, 79.1 δ_{C}). These data, together with the results of gCOSY, gHMQC, gHMBC, and gNOESY experiments, led to a megastigmane carbon skeleton for **3**. Indeed, the ¹H and ¹³C-NMR data of **3** (Table 3) were very similar to those published for cucumegastigmane I and the aglycone of cucumegastigmane II [16]. The main differences between their ¹³C-NMR spectral data were due to the signals observed for an O-CH₂CH₂OH group at C-10 of **3** (δ_{C} 66.1 and 60.2). The absolute configuration of cucumegastigmane I was determined by using a modified Mosher's method and by application of the circular dichroism (CD) helicity rule on analogous compounds for determination of C-6 configuration [16]. Based on a comparison of the optical activities of **3** (CD $\Delta\epsilon$ = +2.3 at 243 nm), cucumegastigmane I (CD $\Delta\epsilon$ = +15.8 at 241 nm), and blumenol A (CD $\Delta\epsilon$ = +9.6 at 243 nm) [17], the same absolute configuration could be inferred for C-6 of **3**, *i.e.*, (6*S*), since they showed positive Cotton effect at λ ~ 242 nm and follow the same helicity rule for π - π^* enone Cotton effect [17]. Although the absolute configuration of C-9 remain to be determined, the structure established for **3** is (6*S*,7*E*)-6,9-dihydroxy-10-(2'-hydroxyethoxy)-4,7-megastigmadien-3-one (named holostymegastigmadienone) (Figure 4).

Scheme 1. Proposed biogenetic pathway for sesquiterpenes **1**, **2**, and **4**.**Table 2.** NMR Spectroscopic Data for compound **2** ($CDCl_3$, 11.7 T).

H/C	δ_C , type ^a	δ_H (J in Hz) ^{b, c}	gHMBC ^d
1 α	30.9, CH ₂	2.06, dddd ^c (14.5, 9.8, 9.3, 6.5)	14
1 β		1.51, dddd ^c (14.5, 8.5, 2.5, 1.5)	
2 α	34.6, CH ₂	2.22, ddd ^c (15.0, 6.5, 1.5)	
2 β		2.19, ddd ^c (15.0, 9.8, 8.5)	
3	171.0, C		
4	208.0, C		5a, 5b, 15
5a, 5b	42.2, CH ₂	2.51 br, t (7.5)	15
6a	23.8, CH ₂	1.57, ddt (14.0, 2.0, 7.5)	8 β

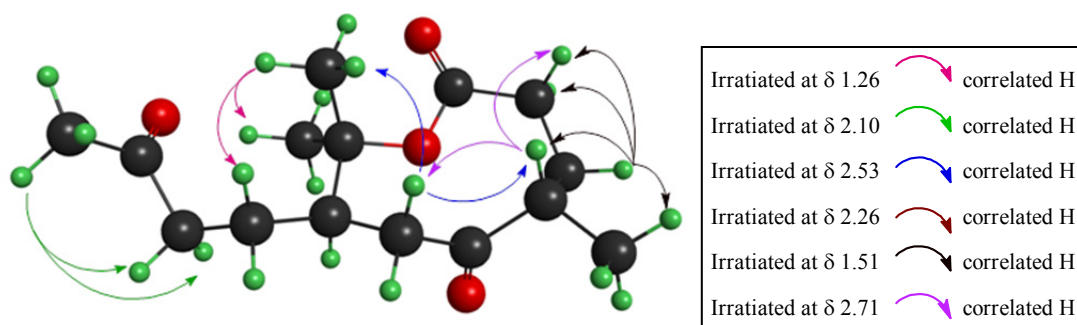
Table 2. Cont.

H/C	δ_C , type ^a	δ_H (J in Hz) ^{b, c}	gHMBC ^d
6b		1.23, ddt (14.0, 11.5, 7.0)	
7	49.2, CH	2.26, ddt (11.5, 11.0, 2.0)	5a, 5b, 8 α , 12, 13
8 α	43.0, CH ₂	1.96, dd (12.5, 2.0)	
8 β		2.53, dd (12.5, 11.0)	
9	215.4, C		8 α , 14
10	47.7, CH	2.71, ddq (9.3, 2.5, 7.0)	14
11	85.0, C		8 α , 13, 12 and/or 6a
12	25.7, CH ₃	1.57, s	13
13	20.3, CH ₃	1.26, s	12
14	18.8, CH ₃	0.97, d (7.0)	
15	30.2, CH ₃	2.10, s	

^a Chemical shifts and multiplicities were determined with the assistance of DEPT and gHMBC experiments;

^b Multiplicities were determined with the assistance of ¹H–¹H COSY, ¹H–¹H TOCSY and HOMODEC experiments; ^c Calculated values; ^d gHMBC correlations, optimized for 8 Hz, are from carbon stated to the indicated hydrogen(s).

Figure 3. Selected nOe interactions for sesquiterpene 2.

Table 3. NMR Spectroscopic Data for Compound 3 (DMSO-*d*₆, 11.7 T).

H/C	δ_C , type ^a	δ_H (J in Hz) ^b	gHMBC ^c
1	40.9, C		11, 12
2	49.4, CH ₂	2.05, d (16.0)	11, 12
2		2.39, d (16.0)	
3	197.4, C		
4	125.5, CH	5.77, q (2.5)	13
5	164.0, C		13
6	79.1, C		11, 12, 13, 4, 7, OH
7	129.9, CH	5.75, d (17.0)	
8	131.8, CH	5.69, dd (17.0, 5.0)	
9	71.6, CH	4.00, m	7
10	72.2, CH ₂	3.30–3.40, m	1'
11	23.0, CH ₃	0.93, s	12

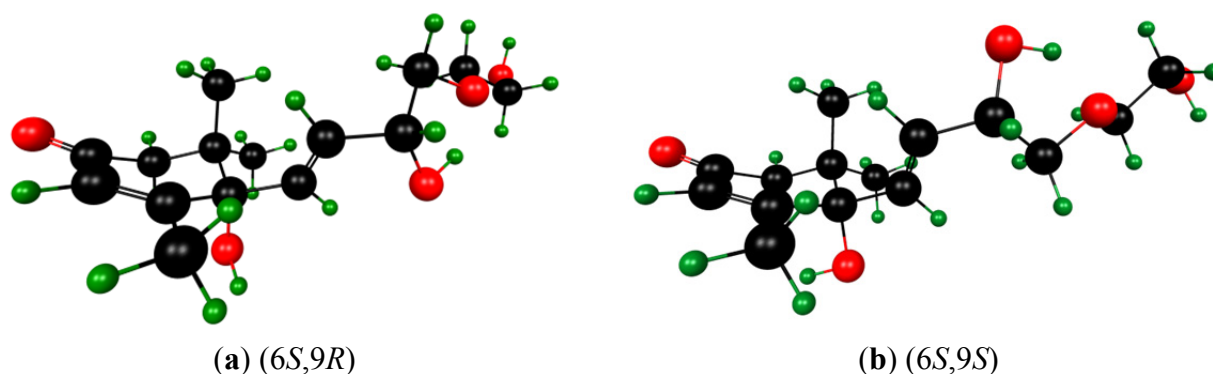
Table 3. Cont.

H/C	δ_C , type ^a	δ_H (J in Hz) ^b	gHMBC ^c
12	23.9, CH ₃	0.91, s	11
13	19.0, CH ₃	1.82, d (1.5)	4
1'	66.1, CH ₂	3.30–3.40, m	
2'	60.2, CH ₂	3.30–3.40, m	1'

^a Chemical shifts and multiplicities were determined with the assistance of DEPT and gHMBC experiments;

^b Multiplicities were determined with the assistance of ¹H–¹H COSY experiments; ^c gHMBC correlations, optimized for 8 Hz, are from carbon stated to the indicated hydrogen(s).

Figure 4. Conformations for compound 3, (a) or (b).



In addition to the NOESY experiments quantum chemical calculations were carried out at the B3LYP/STO-3G** level as fully described in the supplementary data. In order to have a reliable starting point for the calculations molecular structures with 7- and 9-membered rings were searched in the Cambridge Structural Database [18], basically two different conformations for these rings were found (Figure S8). Unrestricted optimizations have been carried out for these conformers.

The four stationary structures found for the 7-membered ring have similar energies (Table S1 and Figure S9). Nevertheless, the NBO steric analysis (Table 4) indicates that only the **74**-conformer holds all spatial interactions noted by 1D-NOESY experiments. In fact the calculated **74**-conformer was used to draw Figure 2. For sesquiterpene **2** also four conformers were found but in this case one of them, conformer **91**, is much more stable as shown in Table S1. Moreover, the NBO steric analysis shows that this conformer has the strongest spatial interactions for the ones displayed by the 1D-NOESY experiments (Table 4). This conformation was the one used for drawing Figure 3.

From the foregoing it is clear that the molecular modeling studies support the 1D-NOESY experimental results, thus proving that the **74**- and **91**-conformer describe the 3D structures of the 7- and 9- membered ring compounds, respectively.

Table 4. NBO Steric Exchange Energies (kcal.mol⁻¹)—Conformation.

7-membered ring				
Spatial Interaction	71	72	73	74
····-C1-H1.... H2a-C2-····	0.79	1.52	1.17	0.68
····-C1-H1... H6α-C6-····	1.00	0.09	----	0.19
····-C1-H1.... H7-C7-····	----	----	0.04	0.59
····-C1-H1.... H9α-C9-····	0.65	----	0.67	0.43
····-C1-H1.... H10-C10-····	1.81	1.74	2.07	0.99
····-C2-H2b... CH ₃ (14)-····	0.99	----	0.89	0.72
····-C8-H8β... H6β-C6-····	----	----	0.63	0.27
····-C8-H8β... CH ₃ (14)-····	1.39	----	0.78	0.54
····-C8-H8β... O=C5-····	----	0.65	----	0.15
····-C8-H8β... O-H-····	2.10	----	----	0.12
····-C9-H9β... .CH ₃ (14)-····	0.30	0.76	0.40	0.75
9-membered ring				
	91	92	93	94
····-C1-H1α... O=C9-····	1.21	----	0.02	0.01
····-C7-H7.... O=C9-····	0.59	----	----	0.03
····-C8-H8β... H10-C10-····	0.97	0.02	----	0.57
····-C8-H8β... CH ₃ (13)-····	0.62	0.17	0.55	1.91
····-CH ₃ (12)... O=C4-····	11.04	9.24	----	8.18
····-CH ₃ (12)... O=C3-O-····	1.49	1.32	0.59	0.93

3. Experimental

3.1. General Experimental Procedures

One-dimensional (¹H, ¹³C, DEPT, HOMODEC, TOCSY, and gNOESY) and two-dimensional (¹H-¹H gCOSY, gNOESY, gHMQC, gHSQC, and gHMBC) NMR experiments were performed on a Varian INOVA 500 spectrometer (11.7 T) at 500 MHz (¹H), and 126 MHz (¹³C), using deuterated solvents (CDCl₃ and DMSO-*d*₆) (P 99.9% D) as an internal standards for ¹³C-NMR chemical shifts and residual solvent as an internal standard for ¹H-NMR. δ values are reported relative to TMS. Mass spectra (ESI-MS) were obtained on a LCQ *Fleet*-Thermo Scientific, and flow injection into the electrospray source was used for LC-ESI-MS. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Bruker Daltonics ultrTOFq (ESI-TOFMS). IR spectra were obtained on a Perkin-Elmer 1600 FT-IR spectrometer using KBr discs. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341-LC polarimeter. Ultraviolet (UV) absorptions were measured on a Perkin Elmer UV-vis Lambda 14P diode array spectrophotometer. HPLC analyses were performed using a Shimadzu liquid chromatograph (SPD-10 Avp), equipped with UV-vis and 341-LC polarimeter detectors, and using a Jasco LC-NetII/ADC, equipped with photodiode array (MD-2018 Plus) and CD (2095 Plus) detectors. The columns were RP-18 (Varian, C18, with a particle size of 5 μm, 250 × 4.6 mm for analytical analysis, and 250 × 20 mm for semi-preparative analysis), and chromatograms were acquired at 336 and 254 nm. TLC: silica gel 60 PF₂₅₄.

3.2. Plant Materials

The plant materials were collected in Ituiutaba, MG, Brazil, in February 2008, and identified as *Holostylis reniformis* Duch. by Dr. Vinicius C. Souza and Dr. Lindolpho Cappellari Jr. A voucher specimen (ESA 88282/2008) was deposited at the herbarium of the Escola Superior de Agricultura, Luiz de Queiroz (ESALQ), Piracicaba, SP, Brazil. The material was separated according to the plant parts and dried (~45 °C).

3.3. Extraction and Isolation of the Chemical Constituents

The roots (107.9 g) were ground and exhaustively extracted successively at room temperature with hexanes, acetone, and ethanol [4 × (~200 mL, 2 days) each solvent]. The residues were extracted with ethanol in a Soxhlet apparatus and the extracts were individually concentrated. The crude hexane extract (6.17 g) was subjected to CC (6.0 by 40.0 cm, silica gel 60H, 127.3 g, hexanes/EtOAc gradient, 19:1 to 100% EtOAc) to give 28 fractions (*ca.* 125 mL each) as previously described [3]. Fraction 5 (50.0 mg) gave bulnesol. Fraction 20 (280.0 mg) gave **1** (19.3 mg) after semi-preparative HPLC (MeOH–H₂O, 3:2).

The acetone extract from roots (3.73 g) was also subjected to CC to give 26 fractions, as previously described [4]. Fraction 17 (15.5 mg) was partially dissolved with CH₃CN and the soluble-portion was subjected to HPLC (MeOH–H₂O 7:3) to give **3** (11.6 mg). Fraction 23 (9.0 mg) was washed with MeOH and the resulting soluble-portion gave sitosterol-3-*O*-β-D-glucopyranoside (3.0 mg).

rel.-(2*S*,3*S*,6*R*)-6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-3-methyl-2-(3-oxobutyl)cycloheptanone (7-*epi*-11-hydroxy-chabrolidione **1**): Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +50.7$ (*c* 0.9, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 3440, 2972, 2925, 2875, 1707, 1376 cm⁻¹; ¹H and ¹³C-NMR (CDCl₃) see Table 1; HRESIMS (probe) 4.5 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 277.1774 [M+Na]⁺ (C₁₅H₂₆O₃+Na) (94) (calculated for C₁₅H₂₆O₃+Na = 277.1774), 237.18 [M+H–H₂O]⁺ (100); ESIMS 20 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 237 (100), 235 (35).

rel.-(5*S*,8*R*)-5,9,9-Trimethyl-8-(3-oxobutyl)oxonane-2,6-dione (holostylactone, **2**): Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -20.0$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 2912, 2862, 1732, 1707, 1389, 1100 cm⁻¹; ¹H and ¹³C-NMR (CDCl₃) see Table 2; HRESIMS (probe) 4.5 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 291.1567 (calc for C₁₅H₂₄O₄+Na = 291.1567) (100) and *m/z* 269.1745 [M+H]⁺ (calc for C₁₅H₂₅O₄ 269.1747) (60); ESIMS 20 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 269 (100), 251 (55), 233, [M+Na–H₃CCOCH₃] (18).

(6*S*,7*E*,9*S*)-6,9-Dihydroxy-10-(2'-hydroxyethoxy)-4,7-megastigmadien-3-one (holostymegastigmadienone, **3**): Yellow oil; $[\alpha]_D^{25} +68.6$ (*c* 0.9, MeOH); IR (KBr) ν_{\max} 3452, 1666, 1643, 1384 cm⁻¹; ¹H and ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) see Table 3; HRESIMS (probe) 4.5 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 307.1525 [M+Na]⁺ (100) (calculated for C₁₅H₂₄O₅+Na = 307.1522); ESIMS 20 eV, positive mode, *m/z* (rel. int.): 307 (38), 277 (87), 275 (100), 237 (43), 205 (47), 130 (24). CD (MeOH, *c* 0.1): $[\theta]_{221} 0$, $[\theta]_{243} + 7590$, $[\theta]_{271} 0$, $[\theta]_{312} -1815$.

4. Conclusions

H. reniformis can synthesize a variety of seco compounds, including lignans and sesquiterpenes. Among them, bulnesol and two unusual 4,5-seco-guainanes, which may be biogenetic derivatives of hedycaryol, were isolated from the roots of this species. In addition, a new megastigmadienone was isolated.

Supplementary Materials

Supplementary materials can be accessed at: <http://www.mdpi.com/1420-3049/17/12/14046/s1>.

Acknowledgments

The authors thank Vinicius C. Souza and Lindolpho Capellari Jr. for plant identification, and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT/MS/PRONEX, Brazil) for financial support and fellowships.

References

1. Hoehne, F.C. Aristolochiaceae. In *Flora Brasílica*; Lanzara, F., Ed.; Graphicards: São Paulo, Brasil, 1942; Volume 15, pp. 1–141.
2. da Silva, T.; Krettli, A.U.; de Andrade-Neto, V.F.; Lopes, L.M.X. Lignans, and particularly aryltetralone lignans, Extracts containing them, Processes for obtaining the extracts and the lignans, and use of the lignans or the extracts in pharmaceutical compositions for treating or preventing malaria. *Rev. Prop. Ind.* **2005**, *1795*, 1774–1786.
3. de Andrade-Neto, V.F.; da Silva, T.; Lopes, L.M.X.; do Rosario, V.E.; Varotti, F.P.; Krettli, A.U. Antiplasmodial activity of aryltetralone lignans from *Holostylis reniformis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 2346–2350.
4. da Silva, T.; Lopes, L.M.X. Aryltetralone lignans and 7,8-seco-lignans from *Holostylis reniformis*. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 751–759.
5. da Silva, T.; Lopes, L.M.X. Aryltetralol and aryltetralone lignans from *Holostylis reniformis*. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 929–937.
6. Messiano, G.B.; da Silva, T.; Nascimento, I.R.; Lopes, L.M.X. Biosynthesis of antimalarial aryltetralone lignans from *Holostylis reniformis*. *Planta Med.* **2008**, *74*, 924–924.
7. Messiano, G.B.; da Silva, T.; Nascimento, I.R.; Lopes, L.M.X. Biosynthesis of antimalarial lignans from *Holostylis reniformis*. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 590–596.
8. Messiano, G.B.; Wijeratne, E.M.K.; Lopes, L.M.X.; Gunatilaka, A.A.L. Microbial transformations of aryltetralone and aryltetralin lignans by *Cunninghamella echinulata* and *Beauveria bassiana*. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1933–1937.
9. Raharivelomanana, P.; Bianchini, J.-P.; Cambon, A.; Azzaro, M.; Faure, R. Two-dimensional NMR of sesquiterpenes. 8—Complete assignment of ^1H and ^{13}C -NMR spectra of seven sesquiterpene alcohols from *Neocallitropsis pancheri*. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 233–235.
10. Atta-ur-Rahman; Ahmad, V.U. *^{13}C -NMR of Natural Products: Monoterpenes and Sesquiterpenes*; Atta-ur-Rahman, Ahmad, V.U., Eds.; Plenum Press: New York, NY, USA, 1992; Volume 1, p. 337.

11. Navickiene, H.M.D.; Lopes, L.M.X. Alkamides and phenethyl derivatives from *Aristolochia gehrtii*. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 467–472.
12. van der Gen, A.; van der Linde, L.M.; Witteveen, J.G. Synthesis of guaipyridine and some related sesquiterpene alkaloids. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1972**, *91*, 1433–1440.
13. Su, J.-H.; Dai, C.-F.; Huang, H.-H.; Wu, Y.-C.; Sung, P.-J.; Hsu, C.-H.; Sheu, J.-H. Terpenoid-related metabolites from a Formosan soft coral *Nephthea chabrolii*. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 594–597.
14. Su, J.-H.; Chiang, M.Y.; Wen, Z.-H.; Dai, C.-F.; Hsu, C.-H.; Sheu, J.-H. Sesquiterpenoids from the Formosan soft coral *Sinularia leptoclados*. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 250–253.
15. Advanced Chemistry Development. ACD/C+H NMR predictors and DB: ChemSketch Window. Version 12.01. Toronto: ACD, 2010. 1 CD-ROM.
16. Kai, H.; Baba, M.; Okuyama, T. Two New Megastigmanes from the leaves of *Cucumis sativus*. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 133–136.
17. Weiss, G.; Koreeda, M.; Nakanishi, K. Stereochemistry of theaspirone and the blumenols. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 565–566.
18. CSD—Cambridge Structural Database. Available online: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/> (accessed on 31 November 2011).

Sample Availability: Samples of the compounds **1–3** are available from the authors.

© 2012 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Article

Synthesis, Molecular and Crystal Structure Analysis of 1-(4-Methylbenzenesulfonyl)indole-3-carbaldehyde and DFT Investigation of Its Rotational Conformers

Julio Zukerman-Schpector ^{1,*}, Lucas Sousa Madureira ¹, Glaudeston Dutra Wulf ¹, Hélio A. Stefani ², Stanley N. S. Vasconcelos ², Seik Weng Ng ^{3,4} and Edward R. T. Tiekink ^{3,*}

¹ Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, C.P.676, São Carlos, SP, 13565-905, Brazil; E-Mails: lucassousamadureira@gmail.com (L.S.M.); glaudeston_@hotmail.com (G.D.W.)

² Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 05508-900, SP, Brazil; E-Mails: hstefani@usp.br (H.A.S.); stanleynsv@gmail.com (S.N.S.V.)

³ Department of Chemistry, The University of Malaya, Kuala Lumpur 50603, Malaysia; E-Mail: mseikweng@um.edu.my

⁴ Chemistry Department, Faculty of Science, King Abdulaziz University, Jeddah 80203, Saudi Arabia

* Authors to whom correspondence should be addressed; E-Mails: julio@power.ufscar.br (J.Z.-S.); edward.tiekink@gmail.com (E.R.T.T.); Tel.: +60-3-7967-6775 (E.R.T.T.); Fax: +60-3-7967-4193 (E.R.T.T.).

Received: 13 November 2013; in revised form: 25 January 2014 / Accepted: 28 January 2014 /

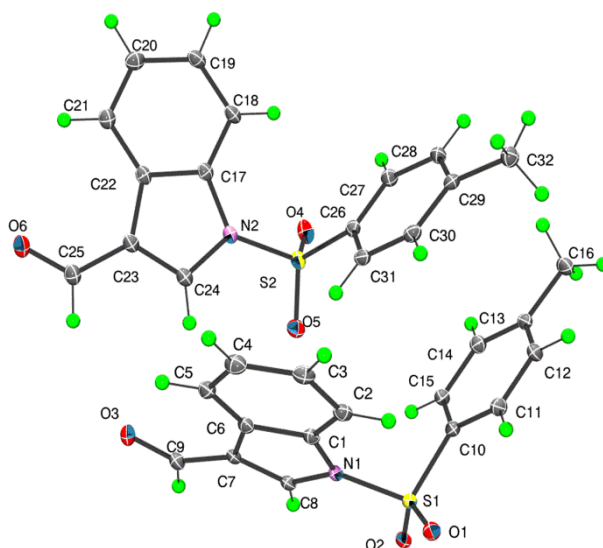
Published: 13 February 2014

Abstract: Two independent molecules that differ in terms of rotation about the central S-N bond comprise the asymmetric unit of the title compound **1**. The molecules have a V-shape with the dihedral angles between the fused ring system and benzene ring being 79.08(6)° and 72.83(5)°, respectively. The packing is mostly driven by $\pi \cdots \pi$ interactions occurring between the tolyl ring of one molecule and the C₆ ring of the indole fused ring system of the other. DFT and IRC calculations for these and related 1-(arylsulfonyl)indole molecules showed that the rotational barrier about the S-N bond between conformers is within the 2.5–5.5 kcal/mol range. Crystal data for C₁₆H₁₃NO₃S (**1**): *M*_r = 299.33, space group *Pna*2₁, *a* = 19.6152(4) Å, *b* = 11.2736(4) Å, *c* = 12.6334(3) Å, *V* = 2793.67(13) Å³, *Z* = 8, *Z'* = 2, *R* = 0.034.

Keywords: indole-3-carbaldehyde; conformational isomerism; DFT; IRC; crystal structure analysis; X-ray diffraction

which it is connected as seen in the values of the C8-C7-C9-O3 and C24-C23-C25-O6 torsion angles of $-175.4(2)^\circ$ and $-174.1(2)^\circ$, respectively. Further discussion on the relationship between the two independent molecules in **1** is found below in the context of the DFT calculations performed on these species.

Figure 2. Molecular structures for the two independent molecules of **1** showing the atom numbering scheme.



The crystal structure features a range of intermolecular interactions as summarized in Table 1, with the most significant of these being $\pi \cdots \pi$ interactions occurring between the tolyl ring of the S1-containing molecule and the C₆ ring of the indole fused ring system of the S2-containing molecule. The two-molecule aggregates thus formed are connected into a supramolecular chain along the *c*-axis via C-H \cdots O interactions involving each of the sulfoxide-O atoms of the S2-containing molecule whereby the O4 and O5 atoms accept H atoms bound to indole- and methyl- residues derived from the S1- and S2-containing molecules, respectively. Links between these chains are of the type C-H \cdots π and involve a tolyl-H atom of the S1-containing molecule interacting with the C₆ ring of the indole fused ring system of the S2-containing molecule, resulting in the formation of supramolecular layers in the *bc*-plane, as shown in Figure 3a. Links between layers are exclusively of the type C-H \cdots O and involve both aldehyde-O3 and O6 atoms as well as the sulfoxide-O2 atoms as acceptors, Figure 3b.

A search of the CSD [10,14] resulted in 34 related 1-(arylsulfonyl)indole structures of which five have two independent molecules in the asymmetric unit, that is $Z' = 2$, a ratio consistent with the general findings mentioned in the Introduction (see the Supplementary Material of this article for the complete list of all 34 hits). Arguably, the most interesting of these structures are the (*E*)- and (*Z*)- conformers of ethyl 2-methyl-4-(1-((4-methylphenyl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-4-(1-naphthyl)but-2-enoate [15] (Figure 4), where the (*Z*)- conformer crystallises with $Z' = 1$ (compound **3**), while the (*E*) conformer crystallises with $Z' = 2$ (compound **4**). These molecules were also subjected to DFT calculations along with **1** and **2**, as described below.

Table 1. Geometric parameters describing intermolecular interactions (A–H···B; Å) operating in the crystal structure of **1**.

A	H	B	A–H	H···B	A···B	A–H···B	Symmetry Operation
Cg(C10–C15)	-	Cg(C17–C22)	-	-	3.5917(13)	1.41(11)	$2 - x, 1 - y, \frac{1}{2} + z$
C3	H3	O4	0.95	2.56	3.370(3)	143	$x, y, -1 + z$
C32	H32A	O5	0.98	2.55	3.401(3)	148	$-x, 1 - y, -\frac{1}{2} + z$
C31	H31	Cg(C1–C6)	0.95	2.99	3.901(2)	160	$-x, 1 - y, \frac{1}{2} + z$
C5	H5	O2	0.95	2.58	3.458(3)	155	$\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, -\frac{1}{2} + z$
C8	H8	O6	0.95	2.40	3.129(3)	134	$\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, z$
C25	H25	O3	0.95	2.60	3.452(3)	150	$-x, 1 - y, \frac{1}{2} + z$
C27	H27	O3	0.95	2.33	3.175(3)	147	$\frac{1}{2} - x, -\frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} + z$

Figure 3. Views of the supramolecular association in the crystal structure of **1**: (a) supramolecular layer in the *bc*-plane, and (b) in projection down the *c*-axis showing the stacking of layers along the *a*-axis. The $\pi \cdots \pi$, C–H···O (within layers), C–H···O (between layers), and C–H··· π interactions (obscured in the (b) projection) are shown as purple, brown, orange and blue dashed lines, respectively.

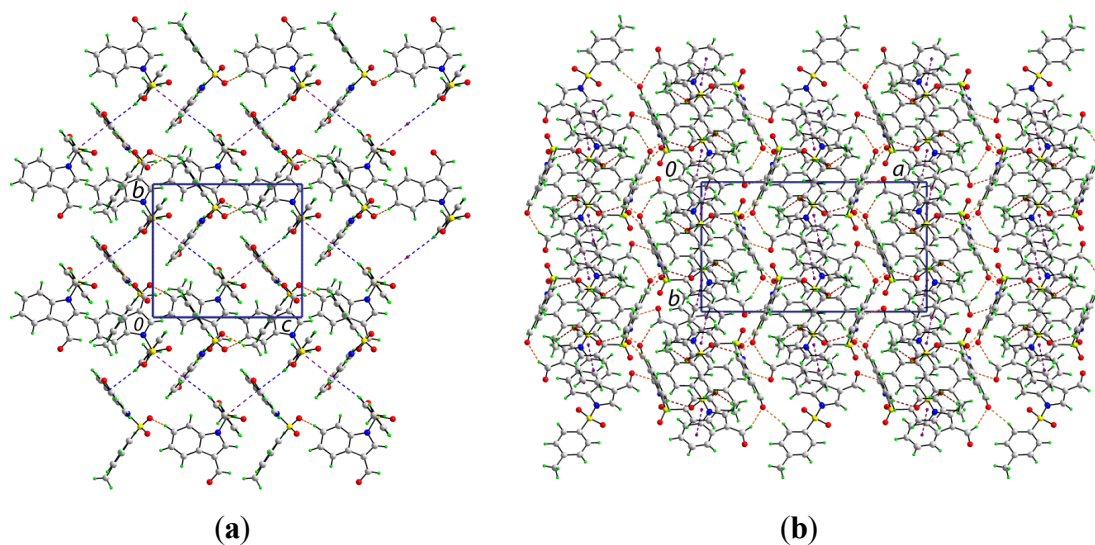
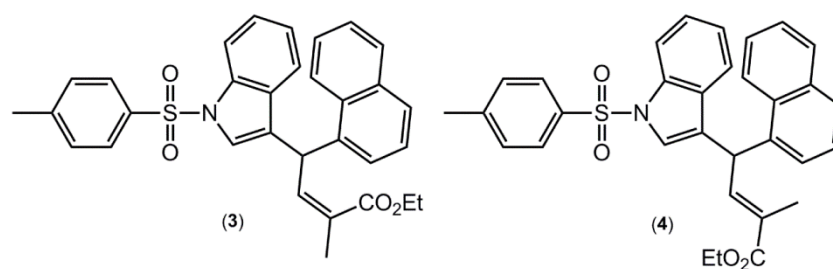


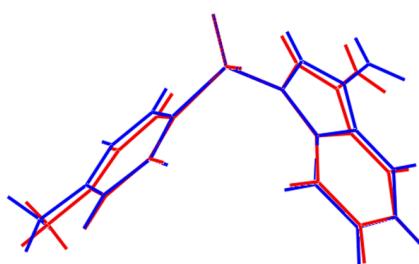
Figure 4. Chemical structures of ethyl 2-methyl-4-(1-((4-methylphenyl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-4-(1-naphthyl)but-2-enoate (**3**), the *Z*-conformer with $Z = 1$, and **4**, the *E*-conformer with $Z = 2$.



In all calculations the experimental structure, *i.e.*, as determined by X-ray crystallography, was the starting point for geometry optimisations. In cases where $Z = 2$ and the independent molecules are

conformers, as is the cases of **1** and **4** [15], calculations, as well as the Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) calculations, were performed for both molecules. For **2** [7], where the two independent molecules were almost identical, the 180° related-conformer was generated. This was done so that comparable IRC calculations for **2** could be performed as for **1** and **4**. The two independent molecules of **1** are conformers, being twisted about the S-N and S-C bonds (Figure 2). At this point it is important to stress that the appearance of conformers is a solid-state effect. A variable temperature ¹H-NMR study was conducted (see Supplementary Material) down to −50 °C in deuterated chloroform solution and no evidence was found for more than one conformation. As seen from the overlay diagram in Figure 5, where the S1-containing molecule has been super-imposed upon the inverted form of the S2-containing molecule using QMol [16], the molecular geometries closely resemble each other. The major difference in the molecules is quantified in the C10-S1-N1-C8 and C26-S2-N2-C24 torsion angles of 109.18(17)° and −116.34(18)°, respectively; a smaller difference in the O1-S1-C10-C11 and O4-S2-C26-C27 torsion angles of −2.1(2)° and 6.1(2)°, respectively, is noted.

Figure 5. Superposition of the two independent molecules comprising the asymmetric unit of **1** [16], drawn so that the SO₂ groups are superimposed. The inverted form of the S2-containing molecule (blue image) has been employed.



Geometry optimisation calculations conducted on the two independent molecules of each of **1** and **2** show that in each case both conformers optimise to the same energy-minimised molecule. This observation is readily ascribed to the fact that in both cases the structures are stabilized by comparable intramolecular C-H⋯O interactions as illustrated in Figures 6 and 7 and quantified in Table 2, where the geometric parameters and NBO analyses of these interactions are listed.

Figure 6. Geometry optimised molecules for the (a) S1- and (b) S2-containing molecules of **1**. Details of the intramolecular C-H⋯O interactions are tabulated in Table 2.

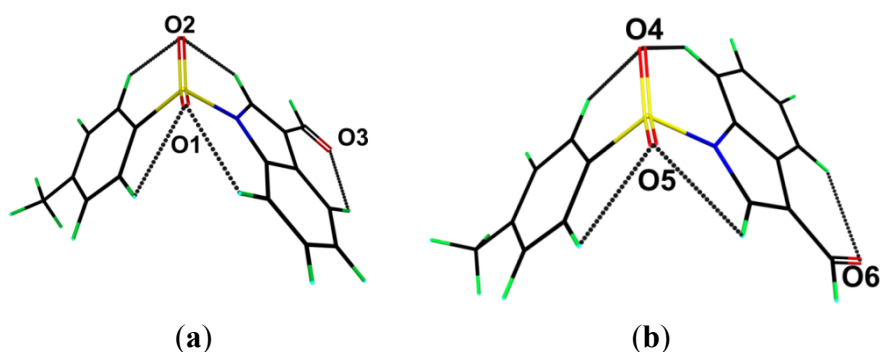


Figure 7. Geometry optimised molecules for the (a) S1- and (b) S1'-containing molecules of (2). Details of the intramolecular C-H \cdots O interactions are tabulated in Table 2.

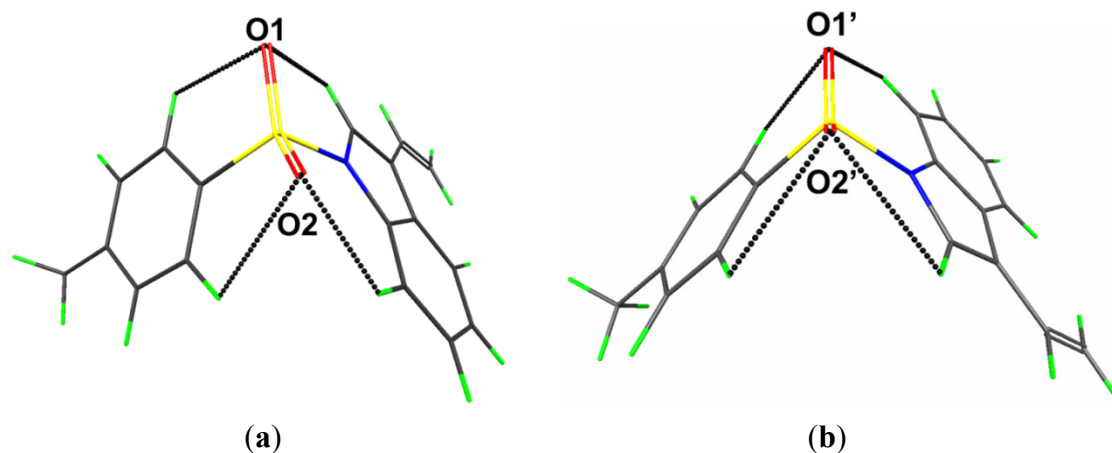


Table 2. Geometric parameters describing intramolecular interactions (A–H \cdots B; Å, °) for (1) and (2).

A	H	B	A–H	H \cdots B	A \cdots B	A–H \cdots B	NBO energy/kcal \cdot mol $^{-1}$
(1) S1-containing molecule							
C2	H2	O1	1.10	2.35	3.05	120.2	–2.09
C11	H11	O1	1.10	2.69	3.08	99.7	–0.29
C8	H8	O2	1.09	2.71	3.05	97.2	–0.26
C15	H15	O2	1.10	2.56	3.00	102.7	–0.60
C5	H5	O3	1.10	2.65	3.25	113.9	–0.76
(1) S2-containing molecule							
C18	H18	O4	1.10	2.36	3.05	120.0	–2.01
C27	H27	O4	1.10	2.70	3.08	99.5	–0.27
C24	H24	O5	1.09	2.70	3.04	97.4	–0.27
C31	H31	O5	1.10	2.56	3.00	102.8	–0.62
C21	H21	O6	1.10	2.65	3.25	113.9	–0.74
(2) S1-containing molecule							
C9	H9	O2	1.10	2.32	3.03	120.8	–2.32
C16	H16	O2	1.10	2.70	3.08	99.5	–0.27
C8	H8	O1	1.09	2.71	3.05	97.5	–0.25
C20	H20	O1	1.10	2.56	3.00	102.9	–0.64
(2) S1'-containing molecule							
C9	H9	O1'	1.10	2.33	3.04	120.6	–2.22
C20	H20	O1'	1.10	2.68	3.07	100.1	–0.31
C8	H8	O2'	1.09	2.70	3.05	97.7	–0.28
C16	H16	O2'	1.10	2.58	3.01	102.4	–0.57

NBO data calculated using the Giambiagi-Mayer and Wiberg models show that the S–O bonds have significant ionic character in both the energy minimised and in the transition state structures (Table 3), indicating that S $^{+}$ –O $^{-}$ is the best Lewis structure description, rather than S=O. The consequence of this is that each sulfoxide-O atom has three lone pairs. Moreover, the NBO results indicate that the strength of the S–N bond is due to $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-N}$ and, particularly, $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-C}$ hyperconjugative interactions which do not persist in the transition state (Table 4). The S–N bond orders do not change

significantly upon rotation as the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-N}}$ interactions do not achieve significant π -bond character from the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-C}}$ and $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O}}$ conjugation (Tables 3 and 4), so that three-dimensional hyperconjugation results.

Table 3. Bond orders calculated for the optimised and transition state structures **1** and **2**^a.

Giambiagi-Mayer bond orders								
Bond	1-S1	1-S2	(1)TS1	(1)TS2	2-S1	2-S2	(2)TS1	(2)TS2
S-O	1.778	1.778	1.771	1.769	1.776	1.776	1.770	1.768
S-N	0.666	0.666	0.651	0.640	0.677	0.677	0.661	0.650
S-C	0.744	0.744	0.742	0.749	0.742	0.742	0.741	0.747
Wiberg bond index								
Bond	1-S1	1-S2	(1)TS1	(1)TS2	2-S1	2-S2	(2)TS1	(2)TS2
S-O	1.484	1.484	1.484	1.482	1.483	1.483	1.482	1.481
S-N	0.580	0.580	0.568	0.560	0.590	0.590	0.578	0.569
S-C	0.694	0.694	0.693	0.701	0.691	0.691	0.691	0.698

^a Bond orders are only listed for O1, as those for O2 have identical values.

Table 4. Stabilization energies ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) of hyperconjugative interactions in the sulfonylgroup^{a,b}.

1				
Interaction	1-S1	1-S2	(1)TS1	(1)TS2
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-C}}$	4.6	4.7	0.0	0.0
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-N}}$	0.2	0.2	0.0	0.0
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O1}}$	2.0	1.8	6.0	5.9
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O2}}$	1.6	1.7	6.5	6.4
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-C}}$	32.0	32.0	32.8	30.2
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-N}}$	51.2	51.2	52.1	52.0
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O1}}$	0.2	0.2	0.2	0.3
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O2}}$	30.3	30.3	30.3	30.3
2				
Interaction	2-S1	2-S2	(2)TS1	(2)TS2
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-C}}$	4.5	4.5	0.0	0.0
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-N}}$	0.2	0.2	0.0	0.0
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O1}}$	2.0	2.2	6.5	6.3
$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O2}}$	2.0	1.8	6.5	6.0
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-C}}$	32.2	32.2	33.0	32.6
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-N}}$	50.1	50.1	51.1	51.6
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O1}}$	0.2	0.2	0.2	0.2
$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O2}}$	30.3	30.3	30.3	30.3

^a The oxygen lone pair interaction is the sum of interactions of the three lone pairs; ^b The listed energy values are those calculated for O1, as those for O2 have identical values.

Two transition states for **1** and **2** were found (**TS1** and **TS2**, Figures 8 and 9), with C-N-S-C torsion angles near 0° and 180° and energy barriers *ca* 2.5 and 5.5 kcal/mol, respectively (Table 5). The lone pairs of **TS1** have lower occupancies (Table 6) thus greater hyperconjugative effects than those of **TS2**

according to the NBO analysis (Table 4) and that higher delocalization explains why the **TS1** has a more stable structure.

Figure 8. IRC of the rotational barrier about the S-N bond in **1**: (a) **1TS1** and (b) **1TS2**. Insets are the corresponding molecular structures Torsion angle ($^{\circ}$) (Energy + 8.0×10^5) in kcal/mol.

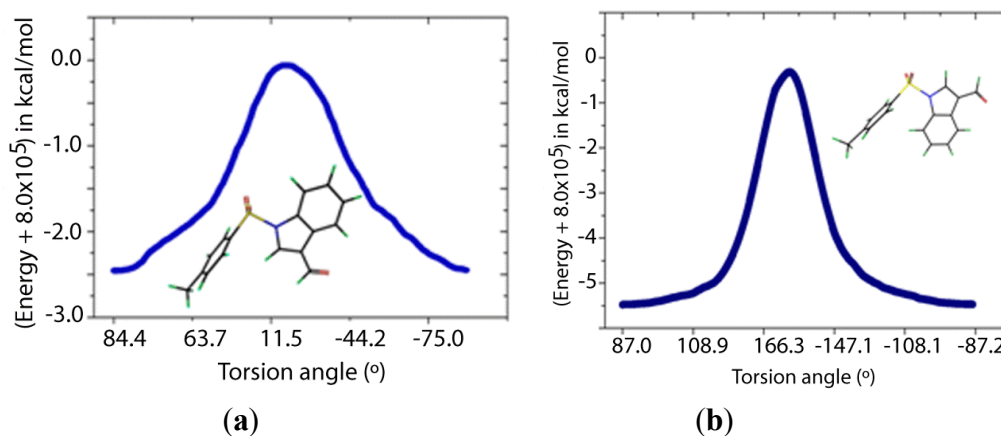
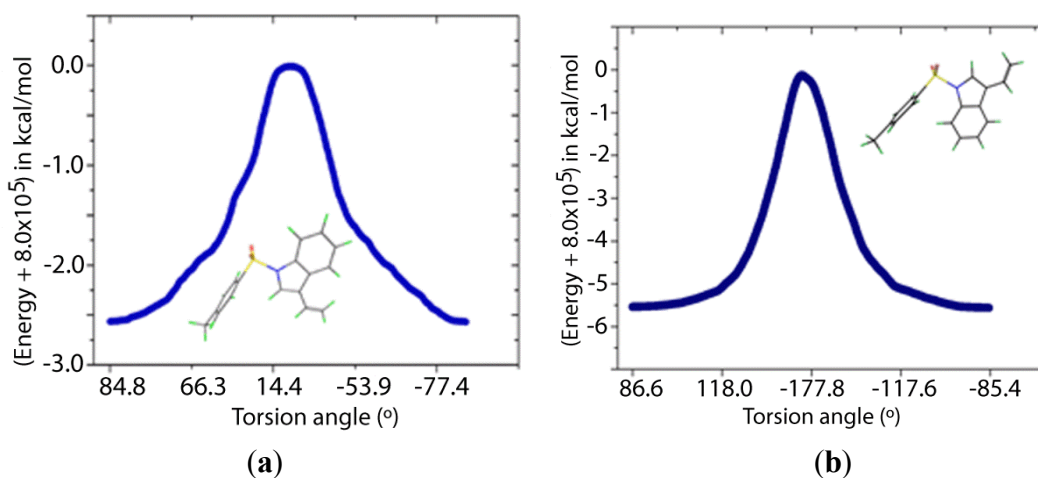


Figure 9. IRC of the rotational barrier about the S-N bond in **2**: (a) **2TS1** and (b) **2TS2**. Insets are the corresponding molecular structures.



According to Table 7, the nitrogen and oxygen lone pairs in the transition states have higher repulsion than in the minimum energy structures. Therefore, the origin of the rotational barrier of these sulfonamides lies in the strong hyperconjugative effects of $n_N \rightarrow \sigma_{S-C}^*$ in the S-N bond coupled with the high repulsions between lone pairs in the transition state structures. This energy difference between the transition states affords an effective Gibbs free energy of activation close to that of **TS1**, which ensures that rotation occurs mainly via **TS1**. The relatively low rotational barrier indicates that there is a facile interconversion between the conformers.

Table 5. Relative energies (kcal·mol⁻¹) and dihedral angles (°) of transition and ground states ^a.

Structure	$\Delta G^\#$ (298.15 K)	$\Delta E^\#_{ZPE}$	$\Delta E^\#$	\angle C-S-N-C
1				
1	0.0	0.0	0.0	84.4
(1)TS1	3.8	2.3	2.4	2.0
(1)TS2	6.7	5.1	5.2	179.4
$\Delta G_{eff}^\#$	3.8			
2				
2	0.0	0.0	0.0	84.8
(2)TS1	3.8	2.5	2.4	1.7
(2)TS2	7.0	5.3	5.4	179.5
$\Delta G_{eff}^\#$	3.8			

^a $\Delta G_{eff}^\#$ = effective Gibbs free energy of activation.

As mentioned above, an interesting case is found in the structures of ethyl 2-methyl-4-(1-((4-methylphenyl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-4-(1-naphthyl)but-2-enoate (Figure 4), for which the (*E*)-isomer **4** crystallizes with two independent molecules in the asymmetric unit, and the (*Z*)-isomer **3** with only one [15]; in the latter, the experimental structure was artificially manipulated to generate the other conformer. The conformers for each of **3** and **4** were also optimised. This showed that the conformers converged to the same energy in the gas-phase for **3** and **4**, respectively. Interestingly, the (*Z*)-isomer **3** has an energy 4.1 kcal·mol⁻¹ lower than that calculated for the (*E*)-isomer **4**. An evaluation of the molecular structures, in particular the intramolecular C-H···O interactions, provides a clear explanation for the energy difference. Thus, the carbonyl-O atom in (**3**) forms two significant C-H···O interactions (−11.9 and −14.6 kcal·mol⁻¹) to provide considerable stability to the molecular structure. In **4**, analogous intramolecular C-H···O interactions are also present but these provide considerably less stabilisation to the molecular structure (−1.8 and −8.7 kcal·mol⁻¹).

Table 6. Occupancies (*e*) of lone pairs in the transition states according to NBO analyses ^{a-c}.

Orbital	(1)TS1	(1)TS2	Δn	(2)TS1	(2)TS2	Δn
n _N	1.57042	1.57054	−0.000120	1.99357	1.99359	−0.00002
n _{O1(1)}	1.99349	1.99354	−0.00005	1.67815	1.67935	−0.00120
n _{O1(2)}	1.67855	1.67991	−0.00136	1.6318	1.63041	0.00139
n _{O1(3)}	1.62852	1.62776	0.00076	1.99356	1.99358	−0.00002
n _{O2(1)}	1.99350	1.99355	−0.00005	1.67799	1.67935	−0.00136
n _{O2(2)}	1.67817	1.67999	−0.00182	1.63202	1.63044	0.00158
n _{O2(3)}	1.62936	1.62766	0.00170	1.57986	1.58039	−0.00053
n _{O3(1)}	1.99690	1.99679	0.00011			
n _{O3(2)}	1.88105	1.88124	−0.00019			
Total	16.04996	16.05098	−0.00102	12.18695	12.18711	−0.00016

^a n_{O3} refers to the aldehyde-O3 atom which is found only in compound **1**; ^b numbers in parenthesis the label of the lone pair; ^c Δn = TS1 − TS2.

Table 7. Relative NBO Steric Exchange Energies between oxygen and nitrogen lone pairs.

Structure	$\Delta E_{\text{steric}}/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$	Structure	$\Delta E_{\text{steric}}/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	0.0	2	0.0
(1)TS1	0.9	(2)TS1	0.9
(1)TS2	0.8	(2)TS2	0.9

3. Experimental

3.1. General Information

All reagents were obtained from commercial sources. Melting points were determined on a Büchi B-545 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Switzerland); NMR data were obtained on a Bruker Avance DPX-300 spectrometer (Bruker BioSpin GmbH, Karlsruhe, Germany).

3.2. Synthesis and Characterization

Into a previously flamed two-necked round-bottomed flask under a nitrogen atmosphere was poured the 1*H*-indole-3-carbaldehyde (0.145 g, 1 mmol, 1 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL), TsCl (0.22 g, 1.15 mmol, 1.15 eq.), Et_3N (0.20 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq.) and 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP, 0.012 g, 10 mol%, 0.1 eq.). This was followed by vigorous stirring for 2 h at room temperature. The mixture was acidified with a 1 N HCl solution and extracted with EtOAc, washed with a saturated solution of NH_4Cl and H_2O , and dried under MgSO_4 . The remaining solvent was removed under reduced pressure. The solid was washed with MeOH three times (yield = 88%). Crystals for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from its EtOAc solution held at 293 K; M.p: 420–423 K. NMR ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 9.2$ and 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.2$ and 0.7 Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 1.8$ Hz 1H), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz 1H), 7.38 (qtd. $J = 15.3$, 8.0 and 1.5 Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 185.27, 146.15, 136.17, 135.30, 134.48, 130.33 (2C), 127.25 (2C), 126.35, 126.32, 125.07, 122.63, 122.44, 113.29, 21.68.

3.3. X-ray Data Collection and Processing

Data for a colourless block ($0.20 \times 0.25 \times 0.30$ mm) were collected at 100(2)K on an Agilent Super Nova-Dual diffractometer (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA) using Cu $K\alpha$ radiation (mirror monochromator) and an Atlas detector using the ω scan technique to $\theta_{\text{max}} = 76.5^\circ$. No. of unique data = 5053, No. of parameters = 381, R (4882 data with $I \geq 2\sigma(I)$) = 0.034, wR (all data) = 0.094. The structure was solved by direct methods [17] and refined by full-matrix least-squares on F^2 , with anisotropic displacement parameters for non-hydrogen atoms. The H atoms were geometrically placed ($\text{C}-\text{H} = 0.95\text{--}0.98$ Å) and refined as riding with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2\text{--}1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$. The weighting scheme used was $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0.065P^2 + 0.201P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ with SHELXL-97 [18] on F^2 . The programs WinGX [19] and ORTEP3 for Windows [19], PLATON [20], MarvinSketch 5.1.10 [21] and DIAMOND [22] were used for geometric calculations and to prepare crystallographic material for publication and depositing. Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as CCDC 935801. Copies of this information may be

obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: 44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

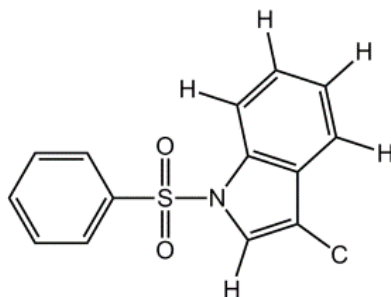
3.4. Theoretical Calculations

All calculations were carried out using the PC GAMESS package with the B3LYP hybrid function, the STO-3G** basis set and wxMacMolPlt software for structure visualization [23–30]. The optimization algorithm was based on the Quadratic Approximation (QA) and the threshold gradient value used was 10^{-5} a.u. [31]. Frequency analyses were carried out to verify the nature of the minimum state of all the stationary points obtained. The Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) calculations were done using the Gonzalez-Schlegel second-order method [32] with the former threshold gradient value and a step size between points of the reaction path of 0.2 a.u. The NBO donor-acceptor pairs were checked and second-order stabilization energies were calculated for the interaction studies [33–38]. The crystallographic structures were used as starting point for calculations.

3.5. CSD Survey Methodology

The Cambridge Structural Database (CSD: 5.32 + 4 updates) [10] was searched using CONQUEST (Version 1.14) [14] for the structural skeleton shown in Figure 10; structures featuring disorder or errors were excluded.

Figure 10. Generic 1-(arylsulfonyl)indole structure employed in the CSD search.



4. Conclusions

Two independent molecules comprise the asymmetric unit of 1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]indole-3-carbaldehyde (**1**) which differ in terms of rotation about the central S-N bond; in deuterated chloroform solution only one conformation was found. DFT calculations show that the molecules converge to the same energy minimised gas-phase structure, and the IRC analysis shows the energy barrier to rotation about the S-N bond is *ca* 3.0 kcal·mol⁻¹. Comparable energy barriers to rotation were found in related 1-(arylsulfonyl)indole derivatives. The NBO analysis showed that the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{S-C}}^*$ hyperconjugative effects provide stabilization to the S-N bonding the ground state. While π -effects do not explain this rotational barrier, three-dimensional $n \rightarrow \sigma_{\text{S-X}}^*$ interactions and the increase the repulsion between lone pairs do.

Supplementary Materials

Supplementary materials can be accessed at: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/2/1990/s1>.

Acknowledgments

The Brazilian authors thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) for financial support of this research (grant 2012/00424-2), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for scholarships to L.S.M. and S.N.S.V. and fellowships to J.Z.-S. (306532/2009-3) and H.A.S. (308320/2010-7), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES (808/2009) to J.Z.-S. E.R.T.T. thanks the Ministry of Higher Education (Malaysia) and the University of Malaya for funding structural studies through the High-Impact Research scheme (UM.C/HIR-MOHE/SC/03). We also acknowledge partial support for the publication fee by the Institut Pengurusan dan Pemantauan Penyelidikan (IPPP) of the University of Malaya. The authors thank Ana Cristina Isler of UNICAMP for the NMR measurements.

Author Contributions

Julio Zukerman-Schpector co-responsible for final crystallography, write-up and students supervisor; Lucas Sousa Madureira responsible for theoretical calculations; Glaudeston Dutra Wulf co-responsible for final crystallography; Hélio A. Stefani co-responsible for the synthesis, crystallization and student supervisor; Stanley N. S. Vasconcelos, co-responsible for the synthesis and crystallization; Seik Weng Ng X-ray responsible for X-ray data collection and initial refinement; Edward R. T. Tiekink responsible for general write-up and co-responsible for final crystallography.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Batabyal, D.; Yeh, S.-R.J. Human tryptophan dioxygenase: A comparison to indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15690–15701.
2. Stone, T.W.; Darlington, L.G. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 609–620.
3. Ozkan, Y.; Mete, G.; Sepici-Dincel, A.; Sepici, V.; Simsek, B. Tryptophan degradation and neopterin levels in treated rheumatoid arthritis patients. *Clin. Rheumatol.* **2012**, *31*, 29–34.
4. Rohrig, U.F.; Awad, L.; Grosdidier, A.; Larrieu, P.; Strooband, V.; Colau, D.; Cerundolo, V.; Simpson, A.J.; Vogel, P.; van den Eynide, B.J.; *et al.* Rational design of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1172–1189.
5. Munn, D.H.; Sharma, M.D.; Hou, D.; Baban, B.; Lee, J.R.; Antonia, S.J.; Messina, J.L.; Chandler, P.; Koni, P.A.; Mellor, A.L. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. *J. Clin. Invest.* **2004**, *114*, 280–290.

6. Makala, L.H.C. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in regulating host immunity to leishmania infection. *J. Biomed. Sci.* **2012**, *19*, doi:10.1186/1423-0127-19-5.
7. Zukerman-Schpector, J.; Wulf, G.D.; Stefani, H.A.; Vasconcelos, S.N.S.; Ng, S.W.; Tiekink, E.R.T. 3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indole. *Acta Crystallogr.* **2012**, *68*, o1829–o1830.
8. Anderson, K.M.; Goeta, A.E.; Steed, J.W. Supramolecular synthon frustration leads to crystal structures with $Z' > 1$. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2517–2524.
9. Gavezzotti, A. Structure and energy in organic crystals with two molecules in the asymmetric unit: Causality or chance? *CrystEngComm* **2008**, *10*, 389–398.
10. Allen, F.H. The Cambridge structural database: A quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr.* **2002**, *58*, 380–388.
11. Chakkaravarthi, G.; Dhayalan, V.; Mohanakrishnan, A.K.; Manivannan, V. (2-Methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)methanol. *Acta Crystallogr.* **2008**, *E64*, o542.
12. Kumar, S.G.; Chinnakali, K.; Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A.K.; Fun, H.-K. Ethyl 2-bromo-3-(1-phenylsulfonyl-1H-indol-3-yl)acrylate. *Acta Crystallogr.* **2006**, *E62*, o4972–o4974.
13. Seshadri, P.R.; Velmurugan, D.; Govindaraj, J.; Kannadasan, S.; Srinivasan, P.C.; Raj, S.S.S.; Fun, H.-K.; Kim, M.J. Trimethyl[3-methyl-1-(o-toluenesulfonyl)indol-2-ylmethyl]ammonium iodide and benzyl[3-bromo-1-(phenylsulfonyl)indol-2-ylmethyl] tolylamine. *Acta Crystallogr.* **2002**, *C58*, o700–o703.
14. Bruno, I.J.; Cole, J.C.; Edgington, P.R.; Kessler, M.; Macrae, C.F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. *Acta Crystallogr.* **2002**, *B58*, 389–397.
15. Zhao, F.; Fu, C.; Ma, S. Studies on the intermolecular hydroarylation of N-Ts- or N-Ac-protected indoles and 2,3-allenoates. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1227–1231.
16. Gans, J.D.; Shalloway, D. Qmol: A program for molecular visualization on Windows-based PCs. *J. Mol. Graph. Model.* **2001**, *19*, 557–559.
17. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. SIR92—A program for crystal structure solution. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343–350.
18. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122.
19. Farrugia, L.J. WinGX and ORTEP-3 for Windows: An update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
20. Spek, A.L. PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13.
21. ChemAxon, Marvin 5.1.10. Available online: <http://www.chemaxon.com> (accessed on 25 June 2013).
22. Brandenburg, K.; Putz, H. *Diamond—Crystal and Molecular Structure Visualization*; Crystal Impact: Bonn, Germany, 2012.
23. PC GAMESS. Available online: <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html> (accessed on 27 September 2013).
24. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
25. Hehre, W.J.; Stewart, R.F.; Pople, J.A. Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657–2664.

26. Hehre, W.J.; Stewart, R.F.; Pople, J.A.; Ditchfield, R. Self-consistent molecular orbital methods. IV. Use of Gaussi-an expansions of Slater-type orbitals. Extension to second-row molecules. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2769–2773.
27. Collins, J.B.; Schleyer, P.R.; Binkley, J.S.; Pople, J.A. Self-consistent molecular orbital methods. XVII. Geometries and binding energies of second-row molecules. A comparison of three basis sets. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 5142–5151.
28. Bode, B.M.; Gordon, M.S. MacMolPlt: A graphical user interface for GAMESS. *J. Mol. Graph. Mod.* **1998**, *16*, 133–138.
29. Bridgeman, A.J.; Cavigliasso, G.; Ireland, L.R.; Rothery, J. The Mayer bond order as a tool in inorganic chemistry. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2095–2108, doi:10.1039/B102094N.
30. Mayer, I.; Salvador, P. Overlap populations, bond orders and valences for ‘fuzzy’ atoms. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *383*, 368–375.
31. Jensen, F. Locating transition structures by mode following: A comparison of six methods on the Ar8 Lennard-Jones potential. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 6706–6718.
32. Gonzalez, C.; Schlegel, H.B. Improved algorithms for reaction path following: Higher-order implicit algorithms. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853–5860.
33. Foster, J.P.; Weinhold, F. Natural hybrid orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211–7218.
34. Reed, A.E.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree–Fock water dimer. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073.
35. Reed, A.E.; Weinhold, F. Natural localized molecular orbitals. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736–1740.
36. Reed, A.E.; Curtiss, L.A.; Weinhold, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.
37. Wiberg, K.B. Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbinyl and cyclobutylcation and to bicyclobutane. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083–1096.
38. Reed, A.E.; Schleyer, P.V.R. The anomeric effect with central atoms other than carbon. 2. Strong interactions between nonbonded substituents in mono- and polyfluorinated first- and second-row amines, FnAHmNH2. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3969–3987.

Sample Availability: Samples of compound **1** are available from HAS.

© 2014 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).